

И.Г. Бакулин¹, Н.Х. Дианова*¹, Ю.Г. Сандлер¹,
М. Ю. Простов²

¹— ГБУЗ «Московский Клинический Научно-практический Центр ДЗ г. Москвы», Москва, Россия

²— ЗАО «Распределённые информационные системы», Москва, Россия

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЛЕЙКОПЕНИИ И НЕЙТРОПЕНИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С НА ФОНЕ ИНТЕРФЕРОН-СОДЕРЖАЩИХ СХЕМ

I.G. Bakulin¹, N.Kh. Dianova*¹, Yu.G. Sandler¹, M.Yu. Prostov²

¹ — Department of Hepatology, Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

² — Closed Joint Stock Company "Distributed Information Systems", Moscow, Russia

MATHEMATICAL MODELS PREDICTING LEUKOPENIA AND NEUTROPENIA IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C IN THE BACKGROUND INTERFERON- CONTAINING SCHEMES

Резюме

В настоящий момент в Российской Федерации при хроническом гепатите С (ХГС) сохраняют свою актуальность схемы, содержащие интерферон. Целью настоящего исследования является изучение влияния и прогнозирование исходных характеристик пациента ХГС 1 генотипа на развитие лейкопении (ЛП) и нейтропении (НП). Исследовались такие факторы, как пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), вирусная нагрузка, генотип интерлейкина 28В (ИЛ-28В), исходный уровень лейкоцитов и нейтрофилов, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), степень фиброза, длительность инфицирования, наличие предшествующей терапии. Абсолютные значения лейкоцитов и нейтрофилов анализировали на 4, 12, 24, 48 неделях терапии, а также через 4, 12, 24 недель после окончания противовирусной терапии (ПВТ) с применением ингибиторов протеазы (ИП) 1 и 2 поколения. Были выявлены прогностические критерии, указывающие на возможное развитие ЛП и НП при применении схем, содержащих интерферон: женский пол, низкая исходная нагрузка, ТТ-генотип ИЛ-28В, исходный уровень лейкоцитов и нейтрофилов ниже $5,7 \times 10^9/\text{л}$ и $3,4 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Также были построены математические модели предсказания наступления ЛП и НП, формализованные в виде деревьев принятия решения. Данные модели показали наибольший потенциал для практического использования ввиду наибольшей точности и достоверности.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, 1 генотип, ингибиторы протеазы 1 и 2 поколения, интерферон-содержащие схемы, нежелательные явления, лейкопения, нейтропения, прогнозирование, математические модели, деревья принятия решения.

Abstract

Currently in the Russian Federation or chronic hepatitis C (CHC) are still relevant Interferon-based regimens. The purpose of this study is to investigate the influence of baseline characteristics and prognosis of the patient HCV genotype 1 for the development of leukopenia (LP) and neutropenia (NP). We investigated factors such as sex, age, body mass index (BMI), viral load, genotype of Interleukin-28 B (IL-28B), the initial level of leukocytes and neutrophils, alanine aminotransferase (ALT), fibrosis, duration of infection, presence of previous therapy. Absolute values of leukocytes and neutrophils were analyzed on 4, 12, 24, 48 weeks of therapy, and at 4, 12, 24 weeks after antiviral treatment with protease inhibitors (PI) 1 and

*Контакты/Contacts. E-mail: 89161534453@mail.ru

2 generation. Prognostic criteria were identified, indicating the possible development of the LP and NP expressed during treatment with interferon: female gender, low initial load, TT-genotype of IL-28B, the initial level of white blood cells and neutrophils below $5,7 \times 10^9/L$ and $3,4 \times 10^9/L$, respectively. Mathematical models predicting the onset of LP and NP, formalized in the form of decision trees were also constructed. These models have shown the greatest potential for practical use in view of highest accuracy and reliability.

Key words: *chronic hepatitis C, antiviral therapy, genotype 1, protease inhibitors 1 and 2 generation, interferon-based regimens, adverse events, leukopenia, neutropenia, prognosis, mathematical models, decision trees.*

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-5-53-62

АЛТ — аланинаминотрансфераза, ГКСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, ИАН — индуктор апоптоза нейтрофилов, ИЛ 28В — генотип интерлейкина 28В, ИМТ — индекс массы тела, ИП — ингибиторы протеазы, ЛП — лейкопения, НП — нейтропения, НЯ — нежелательные явления, пБВО — продленный быстрый вирусологический ответ, ПВТ — противовирусная терапия, ПЕГ-ИФН- α — пегилированный интерферон-альфа, ППН — показатель повреждаемости нейтрофилов, ПППД — препарат прямого противовирусного действия, РБВ — рибавирин, УВО — устойчивый вирусологический ответ, ХГС — хронический гепатит С, ЦП — цирроз печени

Введение

Несмотря на значительные достижения в области ПВТ ХГС, уровень заболеваемости не снижается. По данным ВОЗ уровень инфицированных в мире составляет 130–150 миллионов человек. По разным оценкам, ХГС в России инфицировано около от 2 до 5 миллионов человек (до 4,4% всего взрослого населения).

В практике терапевта, гастроэнтеролога увеличивается количество пациентов с верифицированным диагнозом на продвинутой стадии заболевания, поскольку хроническая HCV-инфекция является одной из наиболее частых причин развития цирроза печени (ЦП). Кроме того известно, что течение ЦП в исходе ХГС характеризуется неблагоприятным ближайшим прогнозом в связи с высокой частотой развития декомпенсации ЦП, формирования гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и, следовательно, летального исхода [12, 14]. Именно продвинутый фиброз уменьшает возможность перенести ПВТ без развития серьезных осложнений, декомпенсации ЦП, и даже излечение от ХГС.

В настоящее время в России для лечения хронической HCV-инфекции 1 генотипом доступны различные схемы. К вариантам, содержащим интерферон (ИФН), относится тройная ПВТ пегилированным интерфероном-альфа и рибавирином (ПЕГ-ИФН- α +РБВ) с применением ИП 1 поколения (боцепревир или телапревир) и ИП 2 поколения — симепревир, а также нуклеозидного ингибитора полимеразы — софосбувира [17]. Использование схем с препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) позволило значительно повысить устойчивый вирусологический ответ (УВО) с 45-50% на ПЕГ-ИФН- α +РБВ до 75% на боцепревири, 82% на телапревири, 85% на симепревири и 90% на софосбувири [1, 6, 16, 23].

Согласно последним международным рекомендациям по лечению ХГС телапревир и боцепревир не применяются, так как зарегистрированы более

эффективные и безопасные комбинации препаратов [19]. Кроме того, с 2015 года доступны безинтерфероновые комбинации омбитасвир, паритапревир, ритонавир и дасабувир, даклатасвир и асунапревир, а с 2016 — симепревир и софосбувир. По результатам клинических исследований УВО в данных комбинациях был достигнут в 90-100%, 82-94% и 95-98% соответственно [15]. Однако во многих странах, в том числе и в России, для подавляющего большинства больных с учетом экономической составляющей указанные ПППД оказываются недоступными. В связи с этим, один из вариантов решения проблемы — выделять группы больных, нуждающихся в безотлагательной терапии, и обеспечивать их доступными ИФН-содержащими схемами.

Схемы, содержащие ИФН и рибавирин, в процессе лечения, могут привести к нежелательным явлениям (НЯ), что в свою очередь может потребовать модификации ПВТ, вплоть до полной отмены [7]. Чаще всего причинами для снижения дозы препаратов могут быть депрессии, цитопении, нарушения функции щитовидной железы [21].

Особую роль среди этих НЯ занимает ЛП и НП, обусловленные миелосупрессивным эффектом ПЕГ-ИФН- α +РБВ [10]. Именно гематологические НЯ ухудшают качество жизни пациентов, могут быть причиной развития инфекционных осложнений. В свою очередь, любая коррекция ПВТ может, сопровождаться снижением частоты достижения УВО [2]. Частота возникновения НП ($<750 \times 10^9/L$) на фоне терапии ПЕГ-ИФН- α +РБВ по разным данным составляет 18-21%, что является поводом для коррекции доз ПЕГ-ИФН- α +РБВ согласно инструкциям к препаратам. Отмена препарата с возможным возобновлением — при достижении НП $<500/mm^3$. В ряде работ, в качестве альтернативы применялся фактор роста — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (ГКСФ) [13]. Данные препараты хорошо зарекомендовали себя в химиотерапии онкологических и гематологических заболеваний. Однако стоит отметить,

что проспективных исследований, достоверно демонстрирующих снижение риска инфекционных осложнений и повышение частоты УВО при применении ГКСФ, нет. Поэтому решение о применении данных препаратов находится в компетенции врача [14]. По мнению ряда авторов, развитие ЛП и НП является фактором риска развития инфекционных осложнений при проведении ПВТ [24]. С другой стороны, приводятся данные об отсутствии корреляции между ЛП и НП и частотой инфекционных осложнений [3, 18, 25]. Кроме того, указывается, что ИП 1 поколения по-разному влияют на развитие гематологических НЯ при ПВТ в зависимости от исходных клинико-лабораторных данных [20].

Анализируя имеющиеся публикации о способах прогнозирования ЛП и НП на фоне ПВТ ХГС, было найдено 2 патента РФ: № 2444998 и № 2449278 [8, 9].

В первом случае, для прогнозирования интерферон-рибавирин-индуцированной НП у больных ХГС, получающих комбинированную ПВТ, используют феномен индукции апоптоза нейтрофилов *in vivo*, определяемый методом кожного «окна». Перед назначением пациентам ПВТ в мазках-отпечатках проводят определение индуцированного апоптоза нейтрофилов. Способ позволяет прогнозировать интерферон-рибавирин-индуцированную НП у больных ХГС, за счет использования в качестве индуктора апоптоза нейтрофилов (ИАН) изотонического раствора, состоящего из Ребетол и Альтевира, *in vivo* методом кожного «окна».

Во втором случае, метод позволяет определять *in vitro* показатель повреждаемости нейтрофилов (ППН) перед назначением пациенту препаратов ИФН и рибавирина. В ходе проведения теста осуществляют инкубацию крови с 0,02 мл ИАН, приготавливают мазки с последующей микроскопией и вычисляют ППН по формуле $(Н1 - Нк)/100$, где $Н1$ — количество поврежденных нейтрофилов в опыте; $Нк$ — количество тех же элементов в контроле; 100 — число сосчитанных в каждой мазке нейтрофилов. При значении ППН $0,26 \pm 0,01$ и выше, прогнозируют высокий риск развития выраженной НП у данной категории пациентов в случае проведения им в дальнейшем ПВТ.

Данные методы позволяют прогнозировать развитие ЛП и НП у пациентов с 1, 2 и 3 генотипами, на фоне ПВТ с применением ПЕГ-ИФН, используя феномен индукции апоптоза нейтрофилов *in vivo* и *in vitro*. Однако применяемые методики достаточно трудоемки в клинической практике.

Таким образом, высокая частота и клиническое значение ЛП и НП на фоне ПВТ в реальной клиниче-

ской практике при различных вариантах ПВТ, в том числе с применением ИП 1 и 2 поколения, остаётся недостаточно изученным, подходы по коррекции ЛП и НП не до конца отработаны. Поэтому необходимо проводить поиск и изучение простых способов прогнозирования развития ЛП и НП, которые впоследствии могут стать объектом внедрения компьютерных программ.

Цель исследования — изучение влияния исходных характеристик пациента и прогнозирование развития ЛП и НП на фоне ПВТ с применением ИП 1 и 2 поколения до начала лечения.

Материалы и методы

В исследование было включено 117 больных ХГС 1 генотипом в возрасте от 21 до 66 лет. Основные исходные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Все пациенты в зависимости от типа ПВТ были разделены на 2 группы: 1 группа получала тройную ПВТ в составе ПЕГ-ИФН- α +РБВ с применением ИП — 64 человека (54,7%), 2 группа получала ПВТ с применением ПЕГ-ИФН- α +РБВ — 53 человека (45,3%) [5]. В 1 группе ПВТ с применением боцепревира получало 24, телапревира — 27 и симепревира — 13 человек соответственно (табл. 2). Дозы препаратов: ПЕГ-ИФН- α , РБВ и ИП назначались согласно инструкции к препаратам.

Изучение уровня лейкоцитов и нейтрофилов проводилось до терапии, на 4, 12, 24, 48 неделях терапии и через 24 недели после окончания терапии. Норма была определена исходя из референсных значений лабораторного метода и составила для лейкоцитов $4 - 11 \times 10^9/\text{л}$, для нейтрофилов $1,8 - 7,5 \times 10^9/\text{л}$. Эффективность лечения констатировалась по УВО на 24-й неделе после окончания терапии.

Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel», и пакета прикладных программ IBM «SPSS for Windows» v.21.0 (США). Перед проведением сравнительного анализа количественных данных в исследуемых группах определяли вид распределения данных (тест Колмогорова-Смирнова, графический анализ данных). Для оценки различий в группах применялись методы параметрической статистики для количественных признаков с нормальным распределением (t-критерий Стьюдента), критерий χ -квадрат с поправкой Йетса для качественных признаков и непараметрической статистики — U-тест Манна-Уитни; для небольших выборок — точный критерий Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости).

Таблица 1. Исходные демографические и клинико-лабораторные характеристики пациентов**Table 1.** Baseline demographic, clinical and laboratory characteristics of patients

Признак / Sign	Всего n = 117 / Total n = 117
Пол, n (%)	
Женщины	48 (41%)
Мужчины	69 (59%)
Средний возраст, среднее ± SD	41,5±11,6
ИМТ исходно, кг/м ² , среднее ± SD	25,7±4,42
< Нормы, n (%)	4 (3,4%)
Норма, n (%)	46 (39,3%)
Избыточный вес, n (%)	51 (43,6%)
Ожирение (> 30), n (%)	16 (13,7%)
Предшествующая терапия, n (%)	
Нелеченные	92 (78,6%)
С опытом	25 (21,4%)
Срок инфицирования, n (%)	
< 5 лет	73 (62,4%)
> 5 лет	44 (37,6%)
Степень фиброза по Метавир (эластометрия), n (%)	
F0	52 (44,4%)
F1	20 (17,1%)
F2	8 (6,9%)
F3	11 (9,4%)
F4	26 (22,2%)
Стадия заболевания, n (%)	
гепатит	102 (87,2%)
цирроз	15 (12,8%)
класс А	14 (11,9%)
класс В	1 (0,9%)
ИЛ 28В, n (%)	
СС-генотип	22 (18,8%)
СТ-генотип	61 (52,1%)
ТТ-генотип	34 (29,1%)
Виремия, МЕ/мл, n (%)	
Низкая (<400 000)	60 (51,3%)
Высокая (>400 000)	57 (48,7%)
Лейкоциты исходно, 10 ⁹ кл/л, среднее ± SD	5,9±1,6
Нейтрофилы исходно, 10 ⁹ кл/л, среднее ± SD	3,1±1,2
АЛТ исходно, Ед/л, среднее ± SD	86,9±89,3
Сопутствующие заболевания, n>5 (%)	
АГ	17 (14,5%)
Ожирение	8 (6,8%)
Хронический гастрит, дуоденит	7 (6%)
ЖКБ	7 (6%)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела, ИЛ 28В — интерлейкин 28В, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АГ — артериальная гипертензия, ЖКБ — желчнокаменная болезнь
 Note. BMI — body mass index, 28B IL — interleukin 28B, ALT — alanine aminotransferase, AH — Arterial hypertension, GD — Gallstone disease

Таблица 2. Схемы комбинированной терапии
Table 2. The combination therapy schemes

Дизайн исследования / Study design	
Группа 1, n=64	ПЕГ-ИФН-α + РБВ + Боцепревир 28 — 48 недель, n=24
	ПЕГ-ИФН-α + РБВ + Телапревир 24 — 48 недель, n=27
	ПЕГ-ИФН-α + РБВ + Симепревир 24 — 48 недель, n=13
Группа 2, n=53	ПЕГ-ИФН-α + РБВ — 48 недель, n=53

Примечание. ПЕГ-ИФН-α + РБВ — пегилированный интерферон-альфа и рибавирин
 Note. PEG-IFN-α + RBV — pegylated interferon-alpha and ribavirin

Также была построена уточнённая модель, на основании алгоритма C&RT (построения деревьев принятия решений). При построении дерева использовался метод отсечения ветвей, обеспечивающий необходимую достоверность метода [22]. Для данного метода статистической обработки дополнительно применялся пакет прикладных программ STATISTICA 10 (США).

Результаты и обсуждение

Из 117 пациентов, включенных в исследование, полностью окончили курс лечения 101 человек (86,3%). ПВТ прервали 16 человек: 1 пациент по причине развития НЯ — криптогенной самоорганизующейся пневмонии, ИФН-индуцированной; 1 пациент — по причине декомпенсации основного заболевания — кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода; 3 пациента — сокращение курса ПВТ по причине наличия продленного быстро вирусологического ответа (пБВО) и отсутствия неблагоприятных прогностических факторов УВО, плохой переносимости ПВТ и по причине наличия бактериального осложнения; 11 пациентов — неэффективность ПВТ.

Профиль НЯ во время ПВТ был сопоставим с таковыми в доступных литературных источниках, за исключением развития редкого ИФН-индуцированного НЯ — криптогенной самоорганизующейся пневмонии [4]. Были получены данные за наличие инфекционных осложнений у 5 пациентов, но развитие 2-х НЯ у 1 пациента. Кроме того, стоит отметить, что развитие инфекционных осложнений на фоне тройной ПВТ наблюдалось в основном у пациентов с ЦП. При оценке динамики содержания лейкоцитов и нейтрофилов у больных ХГС на фоне ПВТ абсолютные значения лейкоцитов и нейтрофилов статистически значимо снижались после 4 недель терапии независимо от ИП ($p < 0,05$) (рис. 1).

В ряде случаев проводилась коррекция дозы ПЕГ-ИФН-α. Снижение дозы проводилось в 8 случаях (6,8%), из них, только у 3-х пациентов — по причине развития тяжелой и крайне тяжелой НП, у 1 пациента — временная отмена с последующим

возобновлением по причине развития бактериального осложнения (цистита). Отмена ПЕГ-ИФН- α — в 16 случаях (13,6%) по причинам, не связанным с развитием ЛП и НП. В результате комбинированной ПВТ больных ХГС УВО был достигнут у 88 (75,2%).

У 2-х пациентов проводилась коррекция НП филграстимом (ГКСФ) в дозе 150 и 300 мкг/неделю. В общей сложности у 41 из 64 пациентов в течение всей терапии хотя бы один раз диагностировалась ЛП какой-либо степени тяжести. Таким образом,

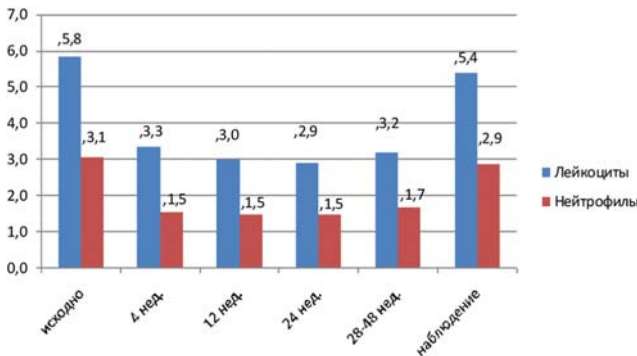


Рисунок 1. Динамика содержания лейкоцитов и нейтрофилов при ПВТ n=117, ($\times 10^9/\text{л}$)

Figure 1. Dynamics of white blood cells and neutrophils at AVT, n = 117 ($\times 10^9 / \text{l}$)

частота развития ЛП составила 64,1%. НП была диагностирована хотя бы один раз у 49 пациентов, а частота развития НП составила 76,6%.

Тем не менее, несмотря на развитие бактериальных осложнений на фоне различных вариантов ПВТ, клинического значения ЛП и НП не имели (табл. 3).

В результате линейного регрессионного анализа были выявлены прогностические критерии, указывающие на возможное развитие выраженной ЛП и НП на фоне применения тройной ПВТ (табл. 4).

Для выявления показателей в качестве прогностического фактора применялся ROC анализ.

Полученное значение $AUC=0,801 \pm 0,062$ (площадь по кривой) определения зависимости развития ЛП от исходного уровня лейкоцитов, свидетельствует об очень хорошем качестве модели, при которой точкой «cut off» определили значение лейкоцитов — $5,665 \times 10^9/\text{л}$ (табл. 5).

Риск развития ЛП при исходном уровне лейкоцитов менее 5,7 в 2,1 раза выше по сравнению с пациентами, у которых уровень лейкоцитов исходно был выше 5,7 (ОР = 2,06 95% Д.И. (1,36-3,12)).

Таблица 3. Частота развития бактериальных осложнений у пациентов с ЛП и НП на фоне ПВТ, (n)
Table 3. The frequency of bacterial complications in patients with LP and NP during AVT, (n)

Осложнения / Complications	Боцепревир / Boceprevir	Телапревир / Telaprevir	Семипревир / Simeprevir	Двойная ПВТ / Dual AVT
всего	1	2	1	2
Цистит	1			
Пилонефрит		1		
Бронхит		1		
Ангина, тонзиллит				2
Отит			1	

Примечание. ПВТ — противовирусная терапия
Note. AVT — antiviral therapy

Таблица 4. Влияние исходных характеристик на развитие ЛП и НП на фоне тройной ПВТ, n (%).
Table 4. Influence of baseline characteristics on the development of the LP and the NP during of triple AVT, n (%).

Признак / Sign	С ЛП / НП / with LP / NP, n = 41/49	Без ЛП / НП / without LP / NP, n = 23/15	ρ -value ЛП / НП / LP / NP
Пол, n (%)			
Женщины	21 (51,2%) / 24 (49%)	4 (17,4%) / 1 (4,3%)	0,0034 / 0,0033
ИЛ 28В, n (%)			
ТТ	7 (17,1%) / 10 (20,4%)	9 (39,1%) / 6 (40%)	0,0505 / 0,1252
Виремия, МЕ/мл, n (%)			
Низкая (<400 000)	21 (51,2%) / 20 (40,8%)	3 (13,0%) / 4 (26,7%)	0,0006 / 0,2952

Примечание. ЛП — лейкопения, НП — нейтропения, ИЛ 28В — интерлейкин 28В
Note. LP — leukopenia, NP — neutropenia, 28B IL — interleukin 28B

Таблица 5. Диагностическая эффективность прогнозирования ЛП при тройной ПВТ в зависимости от исходного уровня лейкоцитов, %

Table 5. Diagnostic efficiency of predicting LP during triple AVT depending on the initial level of white blood cells, %

Параметр / Parameter	%
Чувствительность/ Sensitivity	85,71
Специфичность/ Specificity	58,33
Положительное прогностическое значение/ The positive predictive value	61,54
Отрицательное прогностическое значение/ The negative predictive value	84,00
Точность/ Assurasy	70,31

Таблица 6. Диагностическая эффективность прогнозирования НП при тройной ПВТ в зависимости от исходного уровня нейтрофилов, %.

Table 6. Diagnostic efficiency of predicting NP during triple AVT depending on the initial level of neutrophils, %.

Параметр / Parameter	%
Чувствительность/ Sensitivity	86,96
Специфичность/ Specificity	50,00
Положительное прогностическое значение/ The positive predictive value	81,63
Отрицательное прогностическое значение/ The negative predictive value	60,00
Точность/ Assurasy	76,56

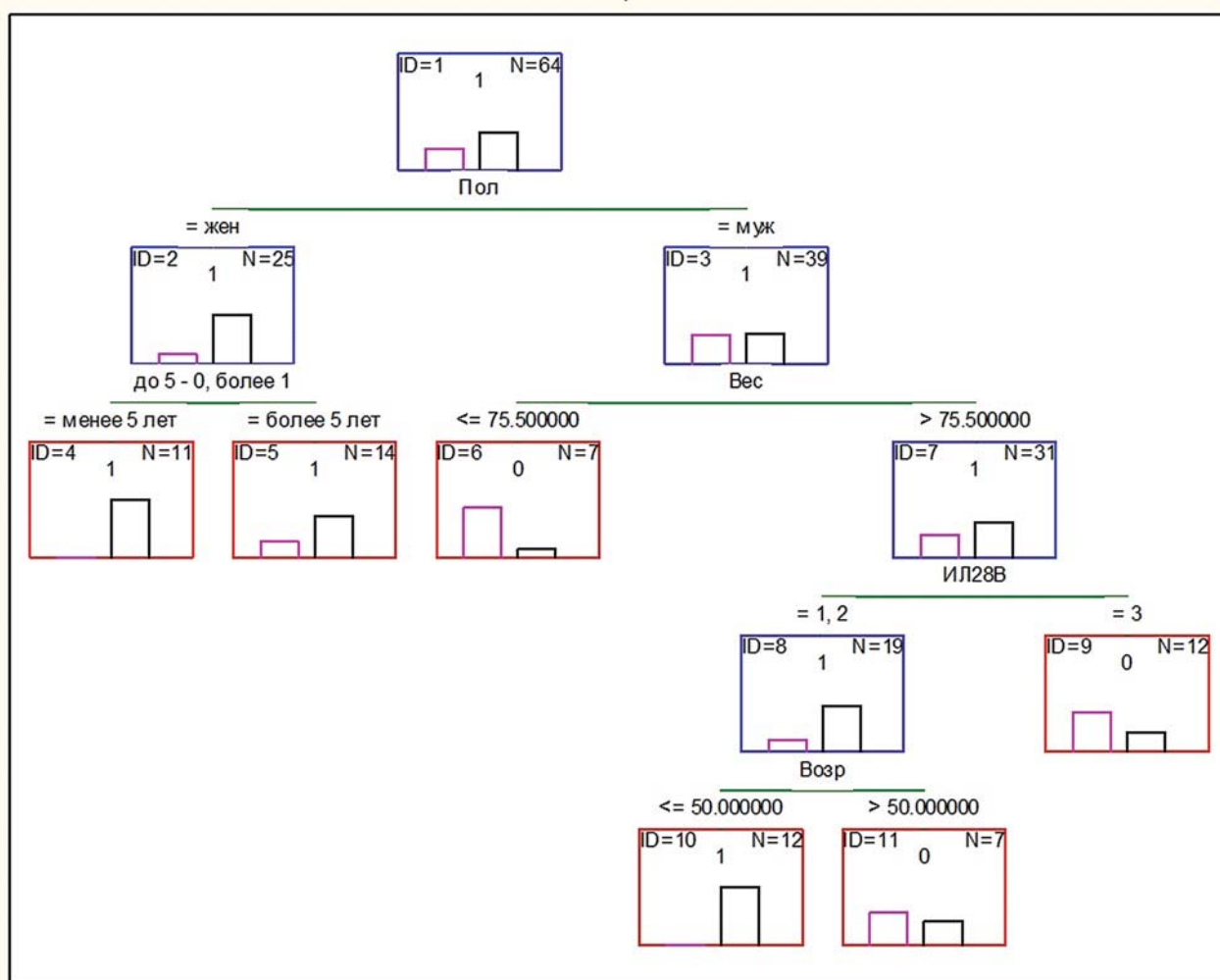


Рисунок 2. Дерево принятия решений для предсказания ЛП в зависимости от исходных характеристик пациента
Figure 2. Decision tree for predicting the LP depending on the patient's baseline characteristics

Примечание. ИЛ 28В — интерлейкин 28В, Возр — возраст
 Note. 28B IL — interleukin 28B, Ag — age

Таблица 7. Диагностическая эффективность прогнозирования ЛП при тройной ПВТ, %.
Table 7. Diagnostic efficiency of predicting LP during triple AVT, %.

Параметр / Parameter	%
Чувствительность/ Sensitivity	81,02
Специфичность/ Specificity	80,00
Положительное прогностическое значение/ The positive predictive value	88,89
Отрицательное прогностическое значение/ The negative predictive value	69,23
Точность/ Accuracy	80,19

AUC=0,801±0,062, определяющий развитие зависимости НП от исходного уровня нейтрофилов, также свидетельствует об очень хорошем качестве модели, при которой точкой «cut off» определили значение нейтрофилов — 3,429 ×10⁹/л (табл. 6).

Риск развития НП при исходном уровне нейтрофилов менее 3,4 в 1,7 раза выше по сравнению с пациентами, у которых уровень нейтрофилов исходно был выше 3,4 (ОР =1,7 95% Д.И. (1,08-2,80)).

Для оценки вероятности наступления ЛП и НП были построены деревья принятия решений, в которых учтены факторы, известные на момент начала лечения. При построении математической модели мы считали ошибки первого и второго рода равнозначными, однако на практике возможно уточнение модели для уменьшения вероятности того или иного типа ошибок.

Для предсказания наступления ЛП было построено дерево принятия решения (рис.2). Модель оказалось возможным построить только для случая применения тройной ПВТ с заданной достоверностью (табл. 7).

Для оценки вероятности наступления ЛП, при условии применения значимыми оказались факторы: пол, возраст, вес, ИЛ 28В, сроки инфицирования на момент начала ПВТ.

Для оценки вероятности наступления ЛП можно построить модель:

1. Если пациент — мужчина, то переходим к п. 3. В случае, если женщина, то п. 2.
2. Если срок инфицирования менее 5 лет НП наступает с вероятностью почти 100%. В случае, если более 5 лет, ЛП наступает с вероятностью 71%.
3. Если вес пациента на момент начала лечения ≤ 75,5кг, то ЛП наступает с вероятностью 14%. В случае если, вес ≥ 75,5кг, то переходим к п.4.
4. Если ИЛ 28В имеет ТТ-вариант, то ЛП наступает с вероятностью 33%. В случае если СС- или СТ-варианты, то переходим к п.5.
5. Если возраст пациента < 50 лет, то вероятность наступления ЛП приближается к 100%. В случае, если >50лет, то ЛП наступает с вероятностью 42%.

Для оценки качества модели для случая применения тройной ПВТ был использован метод построения Lift-chart (рис. 3).

Для предсказания наступления НП аналогично случаю ЛП, было построено дерево принятия решения (рис. 4).

Модель оказалось возможным построить для случаев применения ПВТ, содержащих ИФН, с заданной достоверностью (табл. 8).

Для случая НП значимыми оказались факторы: возраст, вес, индекс массы тела, пол на момент начала лечения.

На основании данного дерева принятия решений можно построить модель для оценки вероятности наступления НП.

1. Если возраст пациента ≤ 26 годам, то вероятность НП 40%. В случае если возраст ≥ 26 лет, то переходим к п.2
2. Если вес пациента на момент начала ПВТ ≤ 58,5 кг, то вероятность наступления НП приближается к 100%. В случае если вес ≥ 58,5кг, то переходим к п. 3.

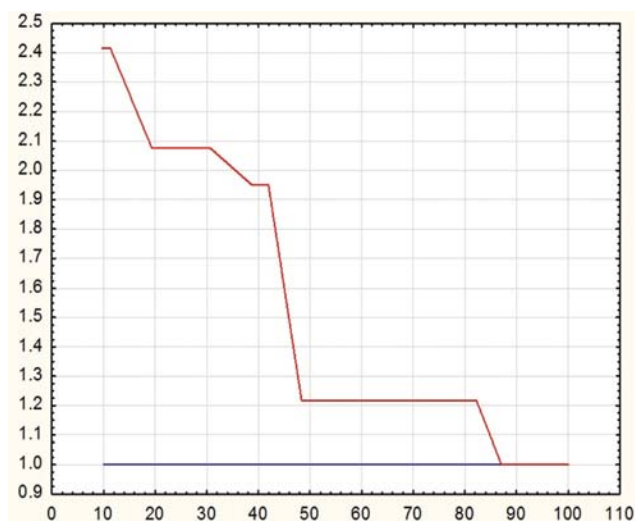


Рисунок 3. Диаграмма точности прогнозов ЛП (Lift Chart)
Figure 3. Chart accuracy predict of LP (Lift Chart)

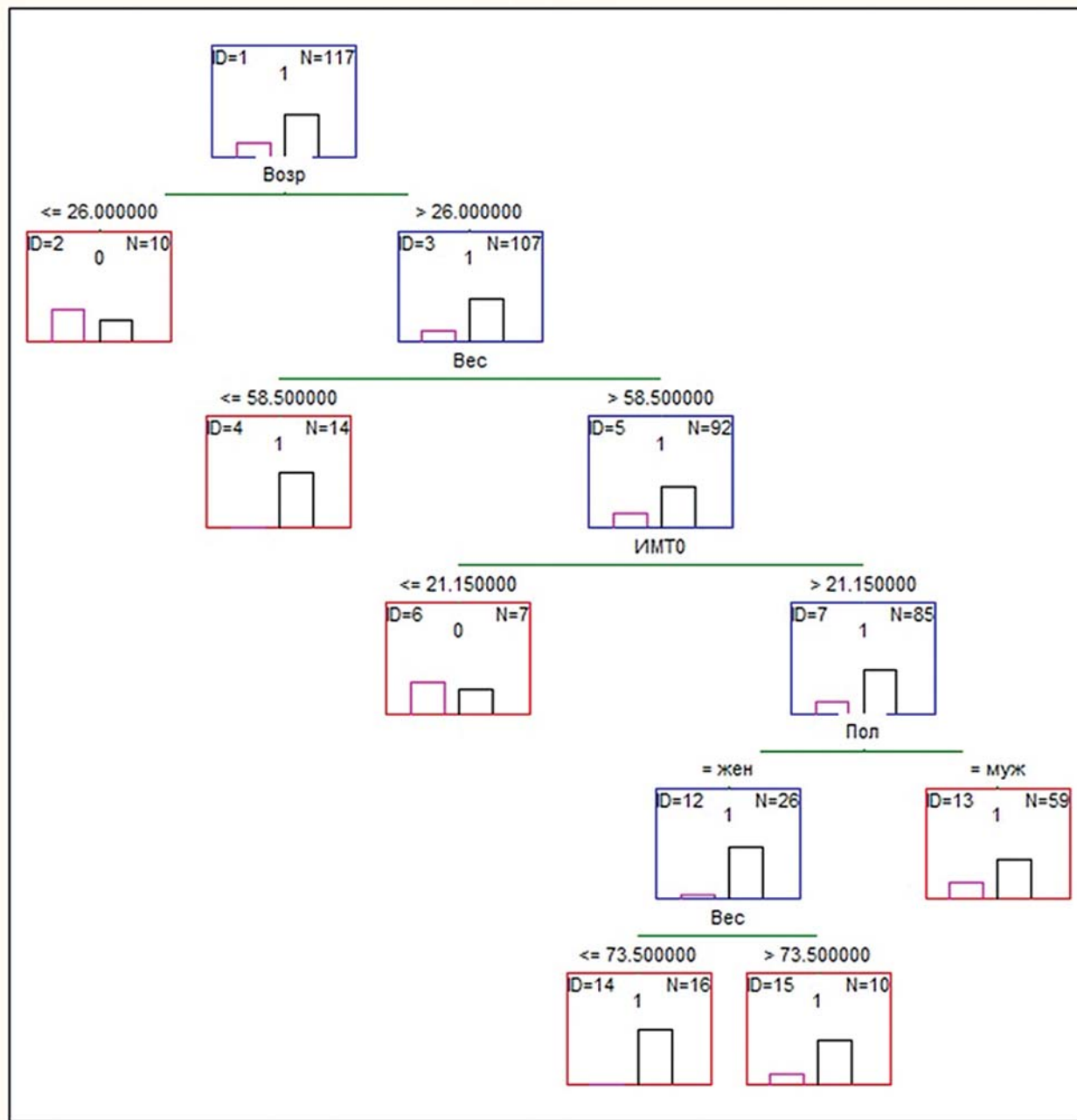


Рисунок 4. Дерево принятия решения для предсказания НП при ПВТ, содержащих ИФН, в зависимости от исходных характеристик пациента.

Figure 4. The decision tree for NP during AVT containing IFN, depending on the patient's baseline characteristics

Примечание. Возр — возраст, ИМТ0 — индекс массы тела до лечения
 Note. Ag — age, BMI0 — body mass index before treatment

Таблица 8. Диагностическая эффективность прогнозирования НП при ПВТ, содержащих ИФН в зависимости от исходных характеристик пациента, %

Table 8. Diagnostic efficiency of predicting NP during AVT containing IFN, depending on the patient's baseline characteristics, %

Параметр / Parameter	%
Чувствительность/ Sensitivity	94,11
Специфичность/ Specificity	40,00
Положительное прогностическое значение/ The positive predictive value	82,02
Отрицательное прогностическое значение/ The negative predictive value	72,43
Точность/ Accuracy	79,57

3. Если ИМТ пациента $\leq 21,15 \text{ кг/м}^2$, то НП наступает с вероятностью 43%. В случае если ИМТ $\geq 21,15 \text{ кг/м}^2$, то переходим к п. 4
4. Если пациент мужчина, то НП наступает с вероятностью 70%. В случае если — женщина, то переходим к п.5
5. Если вес пациента $< 73,5 \text{ кг}$, то вероятность наступления НП приближается к 100%. В случае если вес $> 73,5 \text{ кг}$, то НП наступает с вероятностью 90%.

Для оценки качества модели был применён метод построения Lift-chart (рис. 5).

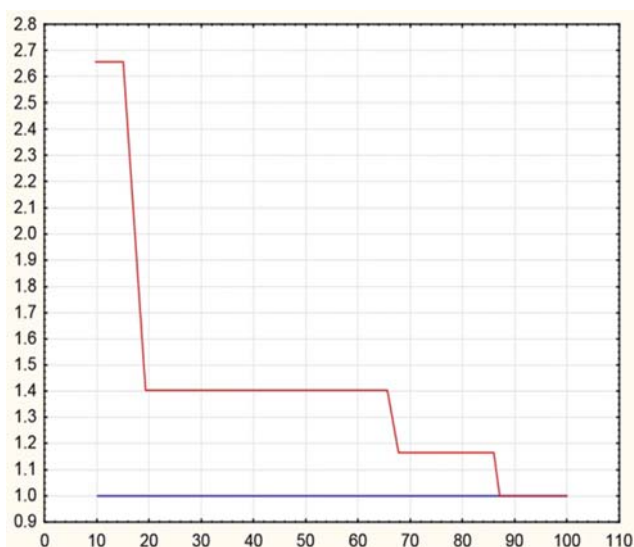


Рисунок 5. Диаграмма точности прогнозов НП (Lift Chart)
Figure 5. Chart accuracy predict of NP (Lift Chart)

Заключение

Развитие ЛП и НП достоверно зависит от исходных характеристик пациента: ЛП — женский пол, низкая виремия, исходный уровень лейкоцитов ниже $5,6 \times 10^9/\text{л}$ и НП — женский пол, исходный уровень нейтрофилов ниже $3,4 \times 10^9/\text{л}$.

Для оценки вероятности наступления ЛП, при условии применения метода деревьев принятия решений, значимыми оказались факторы: пол, возраст, вес, ИЛ 28В, срок инфицирования на момент начала ПВТ. Тогда как для НП, значимыми оказались факторы: возраст, вес, индекс массы тела, пол.

Впервые в российской клинической практике применены математические модели принятия решений. Полученные характеристики моделей, обученных на собранных данных, свидетельствуют о достаточно хороших предиктивных возмож-

ностях данных моделей как в прогнозировании ЛП при проведении ПВТ с применением ИП 1 и 2 поколения, так и в прогнозировании НП при различных вариантах, интерферон-содержащих схем.

Простота, удобство, дешевизна, неинвазивность данного метода прогнозирования позволяет применять его повсеместно в условиях скрининга пациентов с ХГС до начала ПВТ.

Ⓐ

Список литературы/References:

1. Абдурахманов Д.Т., Морозов В.Г., Никитин И.Г. и др. Безопасность и эффективность телопревира в лечении хронического гепатита С у больных российской популяции, включенных в исследование по программе раннего доступа. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014; 1: 39–46.
Abdurakhmanov D.T., Morozov V.G., Nikitin I.G. et al. Safety and efficacy of Telaprevir in the treatment of chronic hepatitis C in patients with a Russian population included in the study on the early access program. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2014; 1: 39–46 [In Russian].
2. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Шарабанов А.С. Гематологические нежелательные явления при проведении противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С. Гепатологический форум. 2011; 4: 2-14.
Bakulin I.G., Sandler Y.G., Sharabanov A.S. Hematological adverse events during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. Hepatology forum. 2011; 4: 2-14 [In Russian].
3. Бакулин И.Г., Шарабанов А.С. Клиническое значение лейко- и нейтропении у больных хроническим гепатитом С при проведении различных режимов противовирусной терапии. Клиническая гастроэнтерология. 2010; 5: 27-32.
Bakulin I.G., Sharabanov A.S. The clinical significance of leuko- and neutropenia in patients with chronic hepatitis C during various modes of antiviral therapy. Clinical Gastroenterology 2010; 5: 27-32 [In Russian].
4. Бакулин И.Г., Дианова Н.Х., Юнусова Ю.М., Рейзен Е.В. Лекарственно-индуцированная организирующаяся пневмония — редкое нежелательное явление при противовирусной терапии цирроза печени HCV-этиологии. Эффективная фармакотерапия. 2014; 43: 30-35.
Bakulin I.G., Dianova N.Kh. Yunusova Yu.M., Reyzen Y.V. Drug-induced Organizing Pneumonia — rare adverse event of antiviral therapy in patients with Liver Cirrhosis of HCV-etiolo- gy. Effective pharmacotherapy. 2014; 43: 30-35 [In Russian].
5. Бакулин И.Г., Дианова Н.Х. Прогноз лейкопении и нейтропении у больных хроническим гепатитом С на фоне противовирусной терапии с применением ингибиторов протеазы 1-го и 2-го поколений. Фарматека. 2016; 2: 36-42.
Bakulin I.G., Dianova N.Kh. Prognosis of leukopenia, and neutropenia in patients with chronic hepatitis C against the background of antiviral therapy using 1st and 2nd generation protease inhibitors. Farmateka. 2016; 2: 36-42 [In Russian].

6. Бакулин И.Г., Винницкая Е.В., Варламичева А.А., Киселёва А.В., Дианова Н.Х. «Нулевой» ответ при хроническом гепатите С: что делать? Доктор.ру. 2014; 3(91): 95-102.
Bakulin I.G., Vinnitskaya E.V., Varlamitcheva A.A., Kiseleva A.V., Dianova N. Kh. Null Response in Chronic Hepatitis C: What to Do? Doktor.ru. 2014; 3(91): 95-102 [In Russian].
7. Буеверов А.О. Профилактика и коррекция гематологических побочных эффектов противовирусной терапии хронического гепатита С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009; 19(3): 76-81.
Bueverov SA Prevention and correction of hematological side effects of antiviral therapy for chronic hepatitis C. The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2009; 19(3): 76-81 [In Russian].
8. Васильева И.И., Донцов Д.В., Амбалов Ю.М., Пройдаков М.А. Способ прогноза интерферон-рибавирин-индуцированной нейтропении у больных хроническим гепатитом с, получающих комбинированную противовирусную терапию. Патент RU 2444998.
Vasilieva I.I., Dontsov D.V., Ambalov Y.M., Proydakov M.A. The process for forecasting the interferon-ribavirin-induced neutropenia in patients with chronic hepatitis C receiving combined antiviral therapy. Patent RU 2444998 [In Russian].
9. Васильева И.И., Донцов Д.В., Амбалов Ю.М., Пройдаков М.А. Способ прогноза развития нейтропении, вызванной комбинированной противовирусной терапией, у больных хроническим гепатитом С. Патент RU 2449278.
Vasilieva I.I., Dontsov D.V., Ambalov Y.M., Proydakov M.A. A method of predicting the development of neutropenia caused by a combination of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. Patent RU 2449278 [In Russian].
10. Донцов Д.В., Амбалов Ю.М. Способ прогноза интерферон-рибавирин-индуцированной нейтропении у больных хроническим гепатитом С. Кубанский научный медицинский вестник. 2011; 3(126): 67-70.
Dontsov D.V., Ambalov Y.M. A method of forecasting the interferon-ribavirin-induced neutropenia in patients with chronic hepatitis C. Kuban Research Medical Gazette. 2011; 3(126): 67-70 [In Russian].
11. Моисеев С.В., Абдурахманов Д.Т. Как улучшить результаты стандартной противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С: роль кроветворных факторов роста. Клиническая фармакология и терапия. 2011; 20(2): 35-40.
Moiseev S.V., Abdurakhmanov D.T. How to improve the standard of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C: the role of hematopoietic growth factors. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2011; 20(2): 35-40 [In Russian].
12. Пименов Н.Н., Чуланов В.П. и др. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012; 3: 4-10.
Pimenov N.N., Chulanov V.P., etc. Hepatitis C in Russia. Epidemiological characteristics and ways to improve the diagnosis and surveillance. Epidemiology and Infectious Diseases. 2012; 3: 4-10 [In Russian].
13. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. Экспертная группа. Руководство для врачей. М., 2014; 32-33.
Recommendations for the diagnosis and treatment of adult patients with hepatitis C / Expert Group. Guidelines for doctors. M., 2014; 32-33 [In Russian].
14. Ющук Н.Д., Знойко О.О., и соавторы. Социально-экономическое бремя гепатита С: методология оценки и трудности расчета в Российской Федерации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012; 4: 46-50.
Yushchuk N.D., Znoyko O.O. et al. The social and economic burden of hepatitis C: a methodology for assessing and calculating difficulties in the Russian Federation. Medical technology. Evaluation and selection. 2012; 4: 46-50 [In Russian].
15. Andreone P., Colombo M., Enejosa J., et al. ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir and Dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virological response with or without Ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. Gastroenterology. 2014; 147(2): 359-365.
16. Bacon B.R., Gordon S.C., Lawitz E., Marcellin P., Poordad F., et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. New England Journal of Medicine. 2011; 364: 1207-1217.
17. Bakulin I., Pasechnikov V., Varlamitcheva A., Sannikova I. NS3 protease inhibitors for treatment of chronic hepatitis C: Efficacy and safety. World J. Hepatol. 2014; 6(5): 326-339
18. Cooper C.L., Al-Bedwawi S., Lee C., Garber G. Rate of infectious complications during interferon-based therapy for Hepatitis C is not related to neutropenia. Clinical Infectious Diseases. 2006; 42: 1674-1678.
19. EASL Recommendation on Treatment of Hepatitis C. Hepatology. 2015; 63: 199-236.
20. Hezode C., Dorival C., Zoulium F., et al. Safety of Telaprevir or Boceprevir in Combination with Peginterferon alfa/Ribavirin, in Cirrhotic Non Responders. First Results of the French Early Access Program (ANRS CO-20-CUPIC). 47 Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2012). Barcelona, April 18-22, 2012.
21. Kowdley K.V. Hematologic side effects of interferon and ribavirin therapy. Clinical Gastroenterology. 2005; 39: Suppl. 3-8.
22. Leach H.J., O'Connor D.P., Simpson R.J., Rifai H.S., Mama Sch. K., Lee R.E. An exploratory decision tree analysis to predict cardiovascular disease risk in African American women. Health Psychology. 2016; 35(4): 397-402.
23. Poordad F., McCone J., Bacon B.R. et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. New England Journal of Medicine. 2011; 364(13): 1195-1206
24. Sulkowski M.S. Management of the hematologic complications of hepatitis C therapy. Clinical Liver Diseases. 2005; 9: 601-616.
25. Soza A., Everhart J.E., Ghany M.G. et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. Hepatology. 2002; 36: 1273-1279.

*Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/
The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests*

Статья получена/article received 02.08.2016 г.