

На правах рукописи

ФРЕЗЕ

Елена Борисовна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ
ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО
ГЕПАТИТА С**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург-2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Лисовская Татьяна Валентиновна

Официальные оппоненты:

Соколова Людмила Александровна доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия»

Минздравсоцразвития России, зав. кафедрой скорой медицинской помощи

Чесноков Евгений Викторович доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия»

Минздравсоцразвития России, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита состоится «30» мая 2012 г. в 10 часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе

Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России, по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, 17, а с авторефератом - на сайте ВАК www.vak2.ed.gov.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2012 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета
доктор медицинских наук
профессор



Гришина Ирина Федоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Проблема эффективности противовирусной терапии (ПВТ) хронического вирусного гепатита С (ХВГ С) остается актуальной до настоящего времени (Бурневич Э.З. и соавт., 2007; Marcellin P., 2008; Petta S. et al., 2011; Chevaliez S. et al., 2011). Это связано, прежде всего, с отсутствием желаемых результатов при использовании в комбинированной ПВТ стандартных (короткодействующих) интерферонов-альфа (ИФН- α), которые до сих пор широко применяются в ряде стран, в том числе и в России.

При выборе ПВТ многими авторами рекомендовано учитывать прогностические факторы ее исходов; в связи с чем, введен термин «идеальный пациент», эффективность ПВТ у которого наиболее вероятна (Лопаткина Т. Н. и соавт., 2004; Бурневич Э.З. и соавт., 2007). В то же время, существующие предикторы эффективности ПВТ, являются недостаточно информативными; а количество пациентов с сочетанием всех благоприятных для прогноза признаков крайне мало (Zeuzem S., 2005).

Причиной недостаточной прогностической значимости рутинных предикторов эффективности ПВТ, очевидно, является отсутствие их использования для прогноза результатов ПВТ в совокупности и игнорирование некоторых дополнительных параметров, влияющих на исход терапии.

Максимально раннее выявление лиц с отсутствием ответа и прекращение ПВТ у больных с низкой вероятностью ее успеха, способствовало бы значительному снижению материальных затрат на продолжающееся дорогостоящее лечение и риска возможных серьезных побочных эффектов, включая тяжелые лекарственные реакции на лечение.

Вышеизложенное обуславливает актуальность разработки многофакторной прогностической модели исходов ПВТ короткодействующими ИФН- α и

рибавирином, включающей совокупность наиболее информативных рутинных параметров, а также дополнительные предикторы, влияющие на достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО). Оптимизация отбора больных с учетом данных интегрального анализа предикторов эффективности ПВТ является практически важным условием индивидуализации противовирусной терапии ХВГ С и, в конечном счете, повышения ее эффективности.

Цель настоящей работы

Повышение эффективности лечения хронического гепатита С на основе оптимизации отбора больных для противовирусной терапии с использованием интегральной прогностической модели.

Задачи исследования

1. Провести ретроспективный анализ результатов ПВТ у больных ХВГ С в зависимости от базовых предикторов ее эффективности.
2. Определить наиболее информативные предикторы исходов ПВТ у больных ХВГ С.
3. Разработать с использованием модуля многомерных адаптивных сплайнов (МАР-сплайнов) прогностическую модель результатов ПВТ, включающую не только базовые параметры, но и динамические (в процессе ее проведения).
4. Определить алгоритм применения интегральной прогностической модели и оценить ее эффективность при проведении ПВТ у больных ХВГ С.
5. Провести анализ экономического эффекта от снижения прямых затрат на лекарственное обеспечение больных, отбор которых на ПВТ осуществлялся на основе интегральной прогностической модели.

Научная новизна

Уточнена информативность предикторов достижения УВО при проведении ПВТ короткодействующими **ИФН- α** и **рибавирином**. Выявлены наибо-

лее значимые параметры для прогноза результатов ПВТ: стадия фиброза (СФ), исходная вирусемия, вирусный генотип, базовый уровень ферритина; а также показатель АЛТ и авиремия к концу 4-й недели лечения. Предложен термин «быстрый биохимический ответ» (ББО) для протоколов ПВТ с применением короткодействующих интерферонов- α , определяющий значимость нормализации АЛТ к концу 4-й недели ПВТ.

Предложена интегральная прогностическая модель исходов ПВТ короткодействующими ИФН- α и рибавирином, включающая наиболее информативные критерии; доказана эффективность ее использования при отборе больных на ПВТ и в процессе лечения.

Создана программа для ЭВМ «Прогностическая модель исходов противовирусной терапии хронического гепатита С» (свидетельство о государственной регистрации № 2012612549 от 07.03.2012).

Разработан алгоритм применения интегральной прогностической модели при лечении короткодействующими ИФН- α и рибавирином.

Практическая значимость

Оптимизирован отбор больных на ПВТ с использованием разработанной интегральной прогностической модели, позволяющей определить пациентов, наиболее приверженных к ПВТ короткодействующими ИФН- α , с учетом их индивидуальных параметров.

Определена целесообразность коррекции курса ПВТ (прекращение терапии короткодействующими ИФН- α с возможным переводом на лечение пегилированными ИФН- α) с учетом показателей АЛТ и быстрого вирусологического ответа (БВО) к концу 4-й недели лечения, что способствует снижению риска развития побочных эффектов и уменьшению затрат на заранее неэффективное лечение.

Разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм действий врача по отбору больных на ПВТ с применением короткодействующих ИФН- α и ее коррекции.

Оптимизация отбора больных на ПВТ, мониторинг лабораторных и вирусологических параметров и коррекция курса терапии после 4-й недели ее проведения позволили добиться увеличения эффективности ПВТ ХВГ С на 23,5%.

Положения, выносимые на защиту:

1. Использование отдельных рутинных предикторов для прогноза результатов ПВТ с применением короткодействующих ИФН- α не является целесообразным в виду их малой информативности.
2. Для повышения качества прогноза результатов комбинированной ПВТ с применением короткодействующих ИФН- α целесообразно использовать интегральную прогностическую модель, включающую наиболее информативные предикторы.
3. Оптимизация отбора больных ХВГ С на лечение короткодействующими ИФН- α и рибавирином с использованием интегральной прогностической модели увеличивает число пациентов, достигших УВО.
4. Отбор больных на ПВТ короткодействующими ИФН- α с учетом интегральных прогностических коэффициентов ($K_{1УВО}$, $K_{2УВО}$) позволяет снизить прямые затраты на лекарственное обеспечение данной схемы ПВТ.

Апробация работы

Основные положения исследования доложены и обсуждены на Выездном Пленуме НОГР «Современные возможности гастроэнтерологии», (Екатеринбург, 2009г.); на Городской гастроэнтерологической конференции на базе Гастроэнтерологического центра МАУ ГKB №40 (Екатеринбург, 2009г.); на заседаниях Ученого совета ГОУ ВПО УГМА Росздрава (апрель 2010, апрель

2011г.г.); на заседаниях кафедры внутренних болезней, эндокринологии и клинической фармакологии (25.01.2012г.) и проблемной комиссии по внутренним болезням при ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России (01.02.2012г.). Материалы исследования представлены в тезисах докладов на 14-й и 15-й Российских конференциях «Гепатология сегодня» (Москва, 2009; 2010г.г.); на 15-й и 16-й Российских гастроэнтерологических неделях (Москва, 2009; 2010г.г.).

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для опубликования материалов докторских и кандидатских диссертаций. Оформлено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Прогностическая модель исходов противовирусной терапии хронического гепатита С» от 07.03.2012 № 2012612549.

Внедрение результатов исследования

Прогностическая модель исходов ПВТ хронического гепатита С, а также разработанный алгоритм отбора больных на терапию ХВГ С на основе применения данной математической модели используется в практике консультативно-диагностической поликлиники и гастроэнтерологического отделения МАУ «Городская клиническая больница №40» г. Екатеринбурга (главный врач А. И. Прудков); гастроэнтерологического отделения ООО МО «Новая Больница» г. Екатеринбурга (директор В. Р. Лившиц).

Объем и структура диссертации

Содержание работы изложено на 146 страницах текста компьютерной верстки и состоит из введения; обзора литературы; главы «Материал и методы исследования», трех глав собственных наблюдений; обсуждения результатов; выводов; практических рекомендаций; библиографии, включающей 233 источника, в том числе 69 отечественных и 164 иностранных авторов; приложений.

Работа иллюстрирована 38 рисунками, 19 таблицами, 3 клиническими примерами.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работа выполнена на клинической базе кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии, эндокринологии (зав. кафедрой доктор медицинских наук, профессор О.Г. Смоленская) ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России (ректор доктор медицинских наук, профессор С.М. Кутепов). Лабораторные и инструментальные методы диагностики проведены на базе МАУ Городская клиническая больница №40 г. Екатеринбурга (главный врач А. И. Прудков); фиброэластография печени - на базе Свердловского областного центра по профилактике и лечению ВИЧ-инфекции (главный врач А.С. Подымова). Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике МАУ ГКБ №40 (17.12.2009).

Дизайн работы

Исследование выполнено в два этапа. На первом этапе работы был проведен ретроспективный анализ историй болезни 111-ти пациентов с ХВГ С, получавших противовирусную терапию с использованием короткодействующих ИФН- α и рибавирина в стандартных терапевтических дозировках. Были сформированы две группы больных в зависимости от достижения УВО: пациенты, достигшие УВО, n=63; и пациенты, не достигшие УВО, n=48.

По итогам ретроспективного этапа исследования была разработана интегральная прогностическая модель, включающая наиболее информативные предикторы достижения УВО.

На втором этапе работы в проспективном исследовании проведен анализ эффективности ПВТ у 77-ми пациентов с ХВГ С. При рандомизации с использованием метода «конвертов» были сформированы две группы сравнения в за-

висимости от используемых прогностических критериев при отборе больных на ПВТ: первая группа (контрольная) из 39-ти чел. – больные, отобранные на лечение с учетом рутинных предикторов; вторая группа (основная) – 38 пациентов, назначение ПВТ которым проведено с учетом разработанной прогностической модели.

Конечными точками клинико-лабораторного и вирусологического мониторинга являлись: старт ПВТ, конец 4-й недели (оценка ББО и БВО); конец 12-й недели (оценка раннего вирусологического ответа - РВО); окончание ПВТ с оценкой первичного вирусологического ответа (ПВО) на 24-й неделе для пациентов с «не первым» генотипом вируса или 48-й неделе лечения – для пациентов с первым генотипом HCV; 24-я неделя после окончания ПВТ (оценка УВО).

Материал и методы исследования

Учитывая, что группы сравнения *ретроспективного этапа исследования* были рандомизированы исключительно по достижению УВО, основные клинико-лабораторные и вирусологические параметры пациентов этих групп (пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), генотип HCV, вирусная нагрузка (ВН), стадия фиброза (СФ), уровень АЛТ до начала лечения, базовый уровень ферритина сыворотки крови, БВО, уровень АЛТ к концу 4-й недели лечения) - оценивались с точки зрения их влияния на исход ПВТ.

Возраст 77-ми больных двух групп сравнения *проспективного этапа исследования* составил 30,0 (28,0÷33,0) лет (41 или 53,2% - мужчин и 36 или 46,8% - женщин). Группы достоверно не отличались между собой по возрасту и полу, а также по основным клинико-лабораторным параметрам, учитываемым при назначении ПВТ: уровню исходной АЛТ, ВН, вариантов генотипа вируса и СФ ($p=$ от 0,06 до 0,91). Характеристика пациентов групп проспективного этапа исследования представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов проспективного этапа исследования

Признаки	Первая группа сравнения, n=39	Вторая (основная) группа сравнения, n=38	Достоверность различий, p
Возраст М (25÷75), лет	32,0 (30,0÷33,0)	29,0 (27,0÷32,0)	0,06
Мужчины, n (%)	21 (53,8)	20 (52,6)	1,0
Женщины, n (%)	18 (46,2)	18 (47,4)	1,0
ИМТ, М (25÷75), кг/м ²	23,0 (20,5÷24,5)	23,0 (20,5÷27,8)	0,88
Уровень исходной АЛТ М (25÷75), МЕ/мл	106,0 (88,0÷221,0)	105,0 (59,0÷158,0)	0,53
Уровень исходной ВН М (25÷75), коп/мл	1,54×10 ⁵ (1,0×10 ⁵ ÷2,4×10 ⁵)	1,0×10 ⁵ (1,0×10 ⁵ ÷2,97×10 ⁶)	0,59
Распределение по генотипу HCV, n (%)			0,34
первый (1a, 1b)	14 (35,9)	17 (44,7)	
«не первый» (2,3)	25 (64,1)	21 (55,3)	
Распределение по стадиям фиброза, n (%)			0,91
F0	3(7,7)	2(5,3)	
F1	18(46,2)	21(55,2)	
F2	10(25,6)	8(21,1)	
F3	8(20,5)	7(18,4)	

Критериями включения пациентов в исследование являлись: диагноз ХВГ С, подтвержденный методом иммуноферментного анализа (ИФА) и количественной ПЦР; получение информированного согласия на участие в исследовании; возраст от 18 до 50 лет; выполнение протокола противовирусной терапии (правило 80/80/80).

К критериям исключения относились: наличие цирроза печени (F4-6 баллов по METAVIR); хронический гепатит другой этиологии; микст-вирусная инфекция; ранее проведенная ПВТ в анамнезе; выраженные анемии, нейтро- и тромбоцитопении (Hb <100 г\л, нейтрофилы <1500/мм³, Tr <90×10⁹); гемоглобинопатии (талассемия, серповидноклеточная анемия); беременность; сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации; онкологические заболевания; активная наркомания; психические заболевания, судорожный синдром; индивидуальная непереносимость компонентов ПВТ.

Общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование выполнено по стандартам, принятым в соответствии с существующими клиническими рекомендациями по ведению пациентов с ХВГ С (Приказ Министерства Здравоохранения и социального развития Российской Федерации «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с хроническим вирусным гепатитом С» от 21.07.2006 г. № 571).

Вирусный генез заболевания подтверждался методом ИФА с использованием тест-систем третьего поколения производства НПО «Диагностические системы» (г. Нижний Новгород), выполнявшимся в Городском центре лабораторной диагностики заболеваний матери и ребенка г. Екатеринбурга (главный врач – доктор медицинских наук, профессор Я. Б. Бейкин). Анализ на RNA HCV проводился методом количественной ПЦР в лаборатории клинической микробиологии и ПЦР-диагностики МАУ ГКБ №40 наборами «АмплиСенс HCV-Монитор» производства ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (г. Москва).

Схемы ПВТ. По данным ретроспективного анализа ПВТ больным хроническим гепатитом С проводилась короткодействующими ИФН- α и рибавирином в стандартных терапевтических дозировках.

На проспективном этапе противовирусная терапия проводилась на основании приказа Минздравсоцразвития РФ № 571 и включала в себя комбинацию *стандартного ИФН- α 2b* (Альтевир, ООО «Фармапарк») в дозе 3 млн. ЕД 3 раза в неделю и *рибавирина* (Веро-рибавирин, «Верофарм ОАО-Россия») из расчета 12,5 мг/кг массы тела в сутки ежедневно. Лечение проводилось в течение ПВТ (24 или 48 недель в зависимости от имеющегося у пациента генотипа HCV).

Для создания интегральной прогностической модели и расчета регрессионных коэффициентов ($K_{1уво}$ и $K_{2уво}$) применялся модуль *Многомерные Адаптивные Сплайны* (Multivariate Adaptive Regression Splines, MAP - сплайны) в системе Statistica. Выбор данного метода был обусловлен тем, что он не на-

кладывает ограничений на класс зависимостей между предикторными и выходными переменными и позволяет получить содержательные модели даже в тех случаях, когда связи между переменными имеют немонотонный характер и сложны для приближения параметрическими моделями.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методами непараметрической статистики с помощью программы «Statistica 6.0» («Статистика 6.0», Статсофт, Россия) для медицинских приложений, в том числе программы SPSS версия 12.0. Количественные параметры описывались в виде медианы и межквартильного коэффициента - М (25 перцентиль ÷ 75 перцентиль). Для определения достоверности различий между количественными параметрами был использован непараметрический метод Манна-Уитни; при значении $p < 0,05$ различия считались достоверными. Качественные параметры описывались в виде долей. Для определения различий между ними использовался критерий χ^2 (хи-квадрат) и критерий Фишера. Сила связи между переменными оценивалась по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена (r_s).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты ретроспективного этапа исследования подтвердили, что частота УВО при использовании ПВТ стандартным ИФН- α и рибавирином составляла всего 56,8% при всех генотипах; при первом (1b и 1a) генотипе – 38,8%; при «не первом» (2 и 3a) генотипе – 70,1%, что соответствовало литературным данным (Лопаткина Т. Н и соавт., 2004; Буеверов А.О., 2006; Marcellin P. et al, 2008).

При анализе клинико-лабораторных и морфологических параметров у пациентов каждой из групп ретроспективного исследования выявлено, что рутинные предикторы имеют недостаточную информативность в плане прогноза достижения УВО. Так, в группе пациентов, не достигших УВО, 3 (6,2%) чел. имели характеристики «идеального пациента», то есть пациента с благоприятным про-

гнозом исхода лечения. И, наоборот, в группе пациентов, достигших УВО в результате ПВТ, у 59 (93,7%) чел. были отмечены параметры, характерные для пациентов с неблагоприятным прогнозом (рис. 1). Таким образом, достоверность прогноза по рутинным предикторам составила лишь 44,1%. При этом у больных, имеющих базовые предикторы «идеального» пациента, достоверность прогноза была 57,1%; у пациентов с неблагоприятным прогнозом эффективности ПВТ – 43,3%.

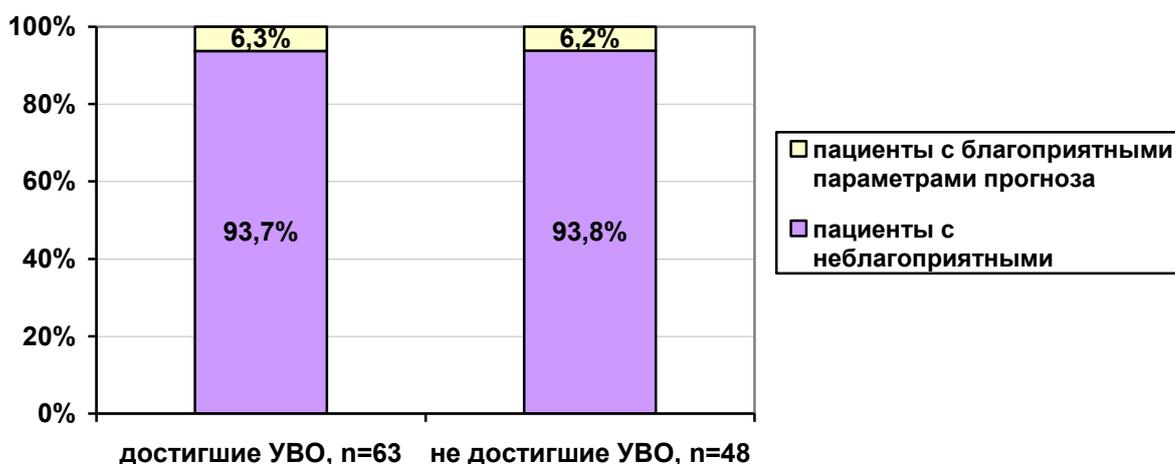


Рис.1 Результаты ПВТ у больных ретроспективных групп с различным прогнозом ее эффективности

В связи с этим для определения степени информативности используемых до настоящего времени предикторов был проведен корреляционный анализ пары переменных: факта достижения УВО и каждого из 7-ми рутинных прогностических параметров (пола, возраста, ИМТ, вирусного генотипа, исходного уровня виремии, стадии фиброза и уровня АЛТ до начала ПВТ). Кроме того, изучались не описанные ранее параметры прогноза при лечении комбинацией стандартного ИФН- α и рибавирина: БВО, показатели АЛТ к концу 4-й недели, базовый уровень ферритина сыворотки крови.

В результате проведенного ретроспективного анализа наибольшую информативность для прогноза достижения УВО продемонстрировали следующие признаки (в порядке уменьшения тесноты линейной связи): стадия фиброза печеночной паренхимы ($r_s = -0,70$, $p < 0,001$), БВО ($r_s = 0,62$, $p < 0,001$), уровень АЛТ к концу

4-й недели ПВТ ($r_s = -0,51$, $p < 0,001$), генотип вируса ($r_s = 0,52$, $p = 0,001$), исходная виремия ($r_s = -0,51$, $p = 0,04$), уровень ферритина ($r_s = -0,45$, $p < 0,001$). Нормализация показателя АЛТ к концу 4-й недели ПВТ (≤ 30 МЕ/мл) трактовалась как «быстрый биохимический ответ» и также имела достоверную прогностическую значимость для эффективного исхода ПВТ (достижения УВО), $r = 0,49$, $p = 0,001$. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Анализ информативности предикторов прогноза ПВТ, n=111

Пара переменных	Коэффициент Спирмена, r_s	Достоверность значений, p
Возраст & УВО	-0,28	0,003
Пол & УВО *	0,22	0,82
ИМТ & УВО	-0,15	0,11
Вирусный генотип & УВО **	0,52	0,001
Исходная ВН & УВО	-0,51	0,04
Стадия фиброза печеночной паренхимы & УВО	-0,70	<0,001
АЛТ до начала лечения & УВО	-0,20	0,045
АЛТ к концу 4 недели ПВТ & УВО	-0,51	<0,001
БВО & УВО	0,62	<0,001
Уровень ферритина & УВО	-0,45	<0,001

Примечание: * пол: мужской – 0 баллов; женский – 1 балл

** вирусный генотип: первый – 0 баллов; «не первый» - 1 балл

Наиболее тесная корреляционная связь с УВО ($r_s = -0,70$, $p < 0,001$) такого параметра, как СФ, не случайна и объясняется, безусловно, тем, что данный показатель является результатом мультифакторного влияния таких параметров, как пол, возраст, длительность заболевания (Wang J.H. et al, 2010; Zarski H.P., 2010; Martinez S.M. et al, 2011).

Прогностическое значение генотипа HCV ($r_s = 0,52$, $p = 0,001$), описанное ранее при использовании схемы с Пег-ИФН- $\alpha 2$, подтверждено в данном исследовании и для схемы ПВТ короткодействующими ИФН- α .

Такой важный рутинный предиктор, как исходная виремия (Zeuzem S. et al, 2006; Бурневич Э.З., 2007), однако, взятый изолированно от других значи-

мых параметров, продемонстрировал достоверную, но не столь тесную корреляционную связь с УВО ($r_s = -0,51$, $p = 0,04$), как два вышеописанных параметра.

При использовании схемы ПВТ с короткодействующими ИФН- α такие параметры, как пол и ИМТ показали низкую информативность ($r_s = 0,22$, $p = 0,82$; $r_s = -0,15$, $p = 0,11$ соответственно). Отсутствие тесной корреляционной взаимосвязи вышеуказанных параметров с УВО, очевидно, объясняется тем, что назначение короткодействующих ИФН- α проводится стандартными дозами (Роупард Т. et al, 1998; Zaman A. et al, 2003; Буеверов А.О. и соавт., 2006), без учета массы тела больного, которая зависит, в том числе, от пола; а значит, данные параметры изолированно не могут быть использованы для прогноза исходов ПВТ у конкретного больного.

Выявленная слабая корреляционная связь результатов ПВТ с возрастом ($r_s = -0,28$, $p = 0,003$), вероятно, объясняется однородной когортой пациентов, принимавших участие в исследовании: подавляющее большинство больных (99 чел. или 89,2%) были младше 45-ти лет.

Такой рутинный предиктор результатов ПВТ с применением Пег-ИФН- α , как исходная АЛТ, при использовании короткодействующих ИФН- α продемонстрировал достоверную, но слабую отрицательную корреляционную связь с УВО: $r_s = -0,20$, $p = 0,045$. Коэффициент же корреляции Спирмена между показателем АЛТ к концу 4-й недели и УВО был более значимым и составил $-0,51$, $p < 0,001$. Данный факт подтверждает мнение некоторых авторов, о том, что именно динамика АЛТ, может служить суррогатным маркером вирусологического ответа (Лопаткина Т.Н., 2003).

Достаточно высокую прогностическую значимость в отношении УВО продемонстрировал также показатель уровня ферритина сыворотки крови ($r_s = -0,45$, $p < 0,001$), что подтверждает важную роль синдрома перегрузки железом

в снижении эффективности ПВТ (Ferrara F. et al, 2009; Yada N. et al, 2010; Lambrecht R.W. et al, 2011).

Для повышения точности и индивидуализации прогноза эффективности схемы ПВТ с использованием короткодействующих ИФН- α предложена многофакторная оценка клинико-лабораторных, вирусологических и морфологических предикторов достижения УВО. Наиболее информативные параметры (СФ, вирусный генотип, исходная ВН и уровень ферритина, а также БВО и уровень АЛТ к концу 4-й недели терапии) были объединены в прогностическую модель, построенную с использованием модуля MAP-сплайнов (Friedman J. H., 1998; Nastie T. et al, 2001).

Важным следует считать, что данная модель является динамической, учитывающей не только исходные (до лечения) параметры у каждого пациента, но и их динамику в процессе ПВТ. То есть, прогностические коэффициенты рассчитываются дважды: на старте ($K_{1\text{УВО}}$) и после 4-й недели ПВТ ($K_{2\text{УВО}}$):

$$K_{1\text{УВО}} = 1,02 - 0,31 \times \text{СФ} - 0,002 \times \max(0; \text{ферритин} - 197,2) + 0,2 \times \text{ВН} + 0,17 \times \text{генотип};$$

$$K_{2\text{УВО}} = K_{1\text{УВО}} - 0,2 + 0,22 \times \text{БВО} + 0,01 \times \max(0; 40 - \text{АЛТ}_4),$$

где СФ (стадия фиброза)	= стадия фиброза, то есть ГИС в баллах по METAVIR (0;1;2;3);
ферритин	= числовое значение уровня ферритина, мкг/мл;
ВН (вирусная нагрузка)	= 0 или 1 балл в зависимости от уровня виремии (0 – низкая; 1 - высокая);
генотип	= 0 или 1 балл в зависимости от первого (0) или не первого (1) генотипа вируса у пациента;
БВО	= 0 или 1 балл в зависимости от наличия (1) или отсутствия (0) БВО;
АЛТ ₄	= числовое значение АЛТ к концу 4-й нед., МЕ/мл;
max	= функция, возвращающая наибольшее число из двух: при показателе «ферритин-197,2» < 0 значение функции =0; при показателе «40-АЛТ ₄ » < 0 значение функции =0;

Такой расчет позволяет в зависимости от значения прогностического коэффициента провести начальный выбор и коррекцию дальнейшей терапии (прекращение лечения с возможным переводом на Пег-ИФН- α или продолжение начатой схемы ПВТ) у конкретного пациента.

Прогностическая эффективность данной математической модели была апробирована при рандомизированном проспективном контролируемом открытом исследовании.

В первой (контрольной) группе пациентов, отбор на лечение которых осуществлялся с учетом рутинных предикторов, 4 чел. из 39-ти выбыли из-за нежелательных явлений ПВТ и/или неявки к врачу и были исключены из протокола исследования.

Количество так называемых «идеальных» пациентов в контрольной группе сравнения составило 6 чел. (17,1%). Эти больные имели сочетание всех благоприятных рутинных факторов в плане достижения УВО, а именно: женский пол, молодой возраст, СФ 0-1 балл по METAVIR, НВН, не первый генотип HCV.

В остальных случаях (29 чел. или 82,9%) имело место сочетание различных рутинных прогностических предикторов у одного и того же пациента.

Конечная цель лечения (УВО) в контрольной группе зафиксирована у 20-ти из 35-ти пациентов, получивших полный курс ПВТ; то есть, в данной группе эффективность лечения составила лишь 57,1%. Из них у пациентов с первым генотипом HCV УВО достигнут в 46,7%, с «не первым» генотипом – в 60%. Соответственно, у 15 (42,9%) человек устойчивый ответ получен не был: из них 13 человек не достигли и ПВО на момент окончания лечения, а у 2-х (13,3%) больных отмечен рецидив заболевания. При этом, из 6-ти «идеальных пациентов» УВО достигли только 4 (66,7%) чел. В то же время, из 29-ти больных, имевших изначально сомнительный прогноз эффективности ПВТ, лишь у 14-ти (48,3%) чел. не отмечен УВО, а у остальных 15-ти (51,7%) была достигнута

авиремия. Таким образом, полученные результаты проспективного исследования также подтвердили малую диагностическую информативность рутинных предикторов для прогноза УВО.

Во второй (основной) группе сравнения при отборе больных на ПВТ и ее проведении использовался разработанный алгоритм применения интегральной прогностической модели. Рисунок 2.

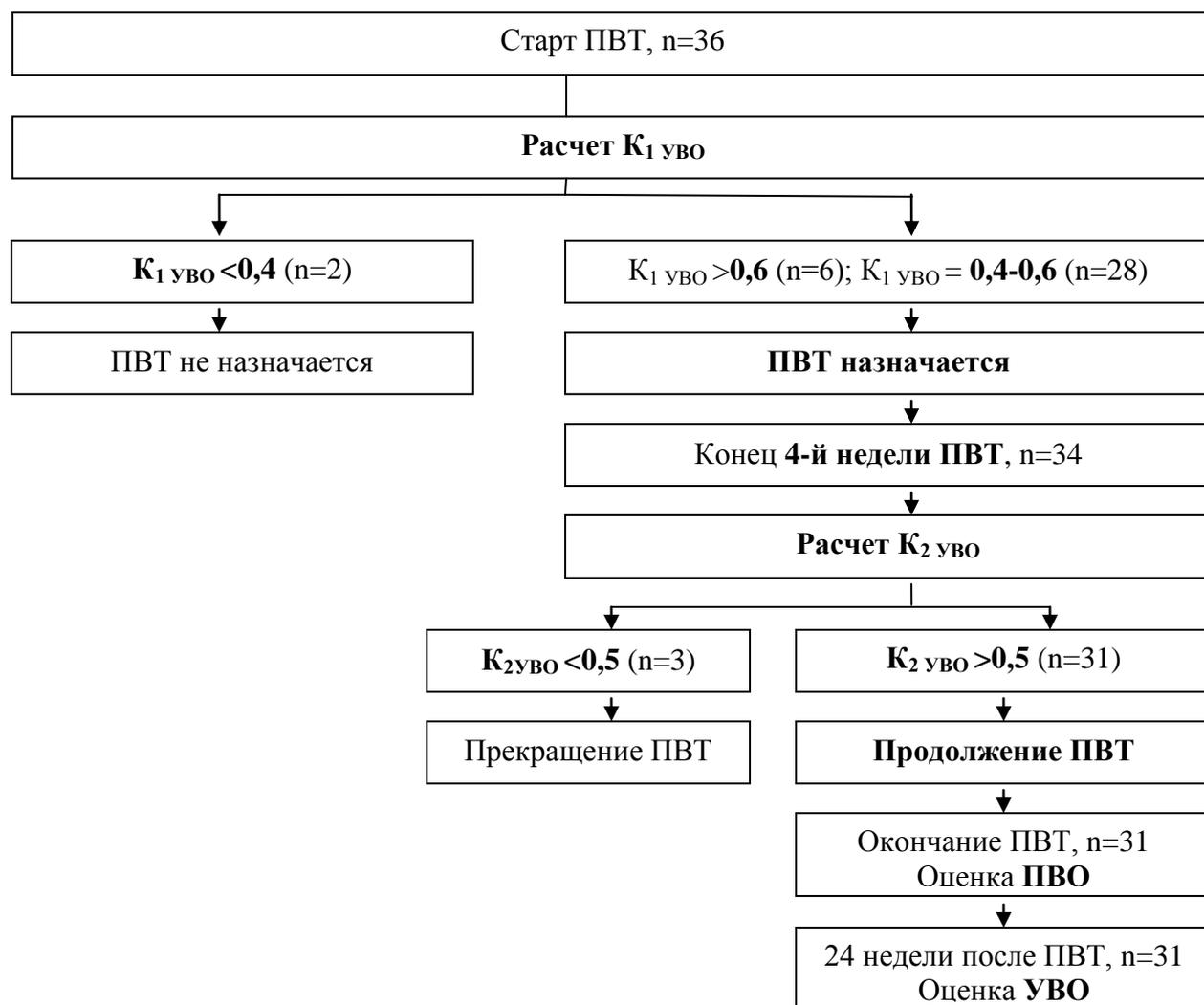


Рис. 2. Алгоритм применения интегральной прогностической модели в исследовании

Анализ регрессионных коэффициентов при отборе больных на ПВТ в основной группе выявил, что у $K_{1УВО} > 0,6$ отмечался у 6-ти чел. (16,7%); $K_{1УВО}$ от 0,4 до 0,6 – у 28 чел. (77,8%). Данным больным была назначена комбинирован-

ная ПВТ, включающая короткодействующий ИФН- $\alpha 2$ и рибавирин. Два (5,5%) пациента с заведомо плохим прогнозом ПВТ ($K_{1УВО}=0,32$ и $0,19$ соответственно) были исключены из протокола лечения в связи с предложенным переводом на комбинированную ПВТ с Пег-ИФН- α . Двум пациентам из основной группы ПВТ была прекращена из-за нежелательных явлений, проявившихся на 1-м месяце лечения, и они были исключены из протокола исследования.

Всем пациентам второй группы в конце 4-й недели ПВТ рассчитывался интегральный коэффициент $K_{2УВО}$, в формулу которого вошли 3 параметра: *показатель базового коэффициента K_1* , факт наличия или отсутствия *БВО* и *уровень АЛТ на 4-й неделе лечения*.

У 3-х (8,3%) пациентов значения $K_{2УВО}$ были $< 0,5$ (0,39; 0,44; 0,41 соответственно), и этим больным начатая схема ПВТ была прекращена и предложено продолжить лечение с использованием Пег-ИФН- α . Все эти больные имели изначально сомнительный прогноз ($K_{1УВО} = 0,45; 0,49; 0,42$ соответственно).

Остальные 31 чел. (91,2%) имели значения $K_{2УВО} > 0,5$ и продолжили ПВТ. Следует подчеркнуть при этом, у 6-ти из них изначально был благоприятный прогноз ($K_{1УВО} > 0,6$), и всем этим пациентам был подтвержден благоприятный прогноз достижения УВО при расчете $K_{2УВО}$. У 25-ти же чел., продолживших ПВТ после 4-й недели, значения $K_{1УВО}$ трактовались как сомнительные (от 0,4 до 0,6), что подтверждает особую значимость анализа лабораторных и вирусологических параметров на 4-й неделе ПВТ и расчета динамического коэффициента $K_{2УВО}$ для данной категории больных.

Устойчивый ответ на лечение во второй группе сравнения был отмечен у 29 из 36-ти, получивших курс ПВТ пациентов, то есть эффективность лечения составила 80,6% и была на 23,5% выше таковой в первой группе сравнения, $p=0,04$ (рис. 3). При этом, эффективность ПВТ для пациентов даже с первым генотипом HCV составила 68,8% , а для больных с «не первым» генотипом достигла 90%.

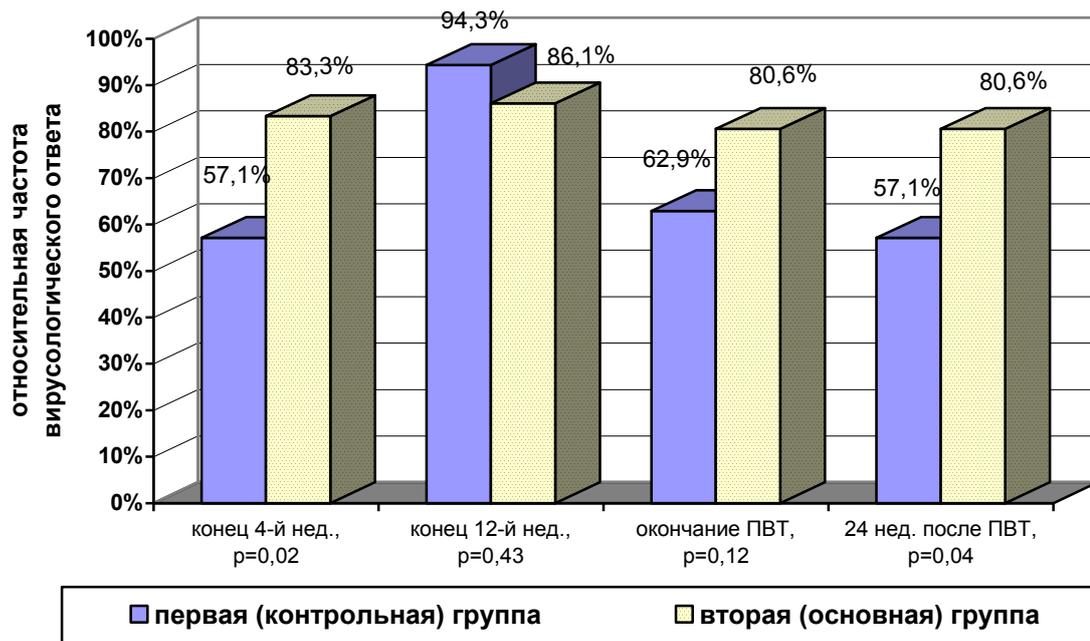


Рис. 3. Сравнительный анализ эффективности ПВТ (по данным вирусологического мониторинга) у больных ХВГ С, % (p – достоверность различий между группами)

Пациенты, не ответившие на ПВТ (7 чел. или 19,4%), были представлены двумя больными с исходно неблагоприятным прогнозом ($K_{1УВО} < 0,4$); тремя выбывшими из протокола лечения после 4-й недели в связи с низким показателем $K_{2УВО} (< 0,5)$; и двумя пациентами, достигшими БВО с показателями $K_{2УВО} > 0,5$, продолжившими курс лечения, но не достигшими УВО.

Интегральная прогностическая модель эффективности ПВТ имела значительную чувствительность – 100%, и специфичность – 71,4%. Диагностическая эффективность прогностической модели составила 85,7%.

Оптимизация отбора больных на ПВТ ХВГ С позволила значительно снизить прямые финансовые потери на лекарственное обеспечение в основной группе проспективного исследования – на $2093=80$ рублей на одного человека ежемесячно. Учитывая, что курсовая длительность лечения пациентов с первым генотипом HCV - 48 недель (12 мес.), а с «не первым» генотипом – 24 недели (6 мес.), экономический эффект от снижения финансовых затрат на курс ПВТ пациентов с первым и с «не первым» генотипом HCV составил $25125=60$

рублей и $12562=80$ рубля соответственно с учетом цен на лекарственные препараты Альтевир и Веро-рибавирин на 28.12.2011. по данным Государственного регистра предельных отпускных цен (www.pharmindex.ru). Рисунок. 4.



Рис. 4. Курсовая стоимость лечения одного пациента с учетом вирусного генотипа

Проведенное рандомизированное проспективное контролируемое открытое исследование свидетельствует о достоверной эффективности интегральной прогностической модели при отборе больных на ПВТ стандартным ИФН- α и рибавирином по сравнению с рутинными предикторами. Это подтверждается значительно более высоким процентом достижения УВО в группе пациентов, для которых были рассчитаны $K_{1УВО}$ и $K_{2УВО}$, а также экономическим эффектом от снижения прямых затрат на лекарственные препараты данной схемы ПВТ.

ВЫВОДЫ

1. Достоверность прогноза результатов ПВТ хронического гепатита С по рутинным предикторам составляет 44,1%; у больных, имеющих базовые

рутинные предикторы «идеального» пациента - 57,1%; для пациентов с неблагоприятным прогнозом эффективности ПВТ – 43,3%.

2. Наиболее информативными предикторами результатов ПВТ короткодействующим ИФН- α и рибавирином являются базовые параметры: стадия фиброза печеночной паренхимы ($r_s = -0,70$, $p < 0,001$); генотип вируса ($r_s = 0,52$, $p = 0,01$); степень виремии ($r_s = -0,51$, $p = 0,04$), уровень ферритина сыворотки крови ($r_s = -0,45$, $p < 0,001$); а также параметры к концу 4-й недели курсового лечения: уровень АЛТ и наличие БВО: ($r_s = -0,51$ и $0,62$ соответственно, $p < 0,001$).
3. Разработанная интегральная математическая модель, включающая наиболее информативные предикторы (базовые и к концу 4-й недели ПВТ) позволяет с валидностью 85,7% прогнозировать результаты ПВТ у больных хроническим гепатитом С.
4. Достижение УВО при проведении курса ПВТ с использованием интегральной прогностической модели при отборе пациентов на лечение составляет 80,6% по общей группе, что на 23,5% выше показателей курсового лечения с учетом рутинных предикторов ($p = 0,04$).
5. Экономический эффект от снижения финансовых затрат на курс ПВТ пациентов с первым и с «не первым» генотипом HCV составил 25125=60 рублей и 12562=80 рубля соответственно (с учетом цен на лекарственные препараты Альтевир и Веро-рибавирин на 28.12.2011. по данным Государственного регистра предельных отпускных цен).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При отборе больных на ПВТ короткодействующим ИФН- α и рибавирином рекомендовано учитывать коэффициенты разработанной инте-

гральной прогностической модели: при значении $K_1 \text{ УВО} < 0,4$ проведение данной схемы ПВТ нецелесообразно в виду низкой вероятности достижения УВО.

Для коррекции курса ПВТ необходимо учитывать показатели АЛТ и БВО к концу 4-й недели лечения. При низких значениях $K_{2\text{УВО}} (< 0,5)$ в связи с неблагоприятным прогнозом достижения УВО при дальнейшем лечении рекомендовано прекращение курса ПВТ или перевод на комбинированную ПВТ с пегилированным ИФН- α .

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Противовирусная терапия хронического гепатита С: достижения и проблемы. Обзор литературы / Е.Б. Фрезе, И.Б. Хлынов, Т.В. Лисовская // Уральский Медицинский Журнал.- 2010.- №10 (75).- С. 19-25.**
2. **Оптимизация результатов противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С и циррозом печени в его исходе / Е. Б. Фрезе, И. Б. Хлынов, Т. В. Лисовская // Уральский Медицинский Журнал.- 2012.- №5 (97).- С. 118-123.**
3. **Прогноз эффективности противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С и циррозом печени класса А / Е.Б. Фрезе, И.Б. Хлынов, Т.В. Лисовская // Медицинская наука и образование Урала.- 2012.- №.1. – С. 42-44.**
4. **Вирусологический ответ у больных гепатитом С на фоне противовирусной терапии Пег-интерфероном- $\alpha 2b$ и рибавирином / Е.Б. Фрезе, И.Б. Хлынов, Т.В. Лисовская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии - 2009: тезисы 14 Российской конференции «Гепатология сегодня».- Москва: Издательский дом «М-Вести»- №1.- С. 103.**
5. **Вирусологический ответ у больных гепатитом С на фоне противовирусной терапии стандартным интерфероном- $\alpha 2$ и рибавирином / Е.Б. Фрезе, И.Б. Хлынов, Т.В. Лисовская // Российский журнал гастроэнтерологии, ге-**

- патологии и колопроктологии - 2009: тезисы 15 Российской гастроэнтерологической недели.- Москва: Издательский дом «М-Вести»- №1.- С. 98.
6. Анализ результатов противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С у больных с не 1 генотипом HCV / **Е.Б. Фрезе**, И.Б. Хлынов, Т.В. Лисовская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии - 2010: тезисы 15 Российской конференции «Гепатология сегодня».- Москва: Издательский дом «М-Вести»- №1.- С. 50.
 7. Сравнительная эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С у больных с 1 генотипом HCV / **Е.Б. Фрезе**, И.Б. Хлынов, Т.В. Лисовская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии - 2010: тезисы 15 Российской конференции «Гепатология сегодня».- Москва: Издательский дом «М-Вести»- №1.- С. 50.
 8. Вирусологический мониторинг у больных хроническим гепатитом С на фоне противовирусной терапии стандартным интерфероном- α и рибавирином / **Е.Б. Фрезе**, И.Б. Хлынов, Т.В. Лисовская // Сборник научных трудов сотрудников кафедры внутренних болезней, эндокринологии и клинической фармакологии ГОУ ВПО УГМА Росздрава / Уральская гос. мед. акад.; под ред. О.Г.Смоленской.- Екатеринбург, 2010.- С. 243-247.
 9. Зависимость устойчивого вирусологического ответа от исходной вирусной нагрузки у мужчин с 1 генотипом вируса гепатита С / **Е.Б. Фрезе**, И.Б. Хлынов, Т.В. Лисовская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии - 2010: тезисы 16 Российской гастроэнтерологической недели.- Москва: Издательский дом «М-Вести»- №1.- С. 92.
 10. Устойчивый вирусологический ответ у мужчин с высокой и низкой вирусной нагрузкой и не первым генотипом HCV / **Е.Б. Фрезе**, И.Б. Хлынов, Т.В. Лисовская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии - 2010: тезисы 16 Российской гастроэнтерологической недели.- Москва: Издательский дом «М-Вести» - №1.- С. 92.
 11. Результаты противовирусной терапии стандартным интерфероном- α и рибавирином у больных хроническим гепатитом С (ретроспективный анализ) / **Е.Б. Фрезе**, И.Б. Хлынов, Т.В. Лисовская // Вестник клинической медицины №1. Сборник научных трудов сотрудников муниципаль-

ного автономного учреждения «ГКБ 40».- Екатеринбург, 2011.- С. 107-110.

АВТОРСКИЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА

1. Программа для ЭВМ «Прогностическая модель исходов противовирусной терапии хронического гепатита С». Свидетельство о государственной регистрации от 07.03.2012 №2012612549.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	аланиновая трансфераза
ББО	быстрый биохимический ответ
БВО	быстрый вирусологический ответ
ВН	вирусная нагрузка
ИМТ	индекс массы тела
ИФН- α	интерферон-альфа
МАР-сплайны	многомерные адаптивные сплайны
ПВО	первичный вирусологический ответ
ПВТ	противовирусная терапия
Пег-ИФН- α	пегилированный интерферон-альфа
ПЦР	полимеразно-цепная реакция
РВО	ранний вирусологический ответ
СФ	стадия фиброза
УВО	устойчивый вирусологический ответ
ХВГ С	хронический вирусный гепатит С
НСV	вирус гепатита С
RNA	рибонуклеиновая кислота

ФРЕЗЕ

Елена Борисовна

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ
ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО
ГЕПАТИТА С

14.01.04 – внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии
ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России
от 17.04.2012г.

Подписано в печать 17.04.2012 г. Формат 60x84 ¹/₁₆ Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз.
Заказ №14434. Отпечатано в типографии копировального центра «Таймер» г. Екатеринбург,
ул. Луначарского, 136, <http://copytimer.ru>, тел. +7(343)3503903