

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПИРОГЕНАЛОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Черняк С. А. (*chernyak.s@bk.ru*), Цыркунов В. М. (*tvm111@mail.ru*),
Дорошенко Е. М. (*dgi03@mail.ru*), Копыцкий А. В. (*andrey_cop@mail.ru*)
УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Введение. Пациенты с хроническим гепатитом С (ХГС) находятся в группе риска формирования цирроза печени и нуждаются в адекватной антифиброзной терапии.

Цель исследования – разработать способ прогнозирования эффективности антифиброзной терапии пирогеналом у пациентов с рецидивом ХГС.

Материал и методы. У 36 пациентов с ХГС перед стартом терапии пирогеналом проводилась пирогеналовая проба с последующей оценкой сыывороточных уровней таурина, гамма-аминомасляной кислоты, лейцина, 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля и триптофана методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Пациенты проходили курс антифиброзной терапии пирогеналом, динамика фиброза оценивалась по сыывороточным значениям ТИМП-1.

Результаты. Построено уравнение логистической регрессии прогнозирования эффективности антифиброзной терапии ХГС с бинарным откликом с пробит-функцией связи. Модель предсказывает положительную либо отрицательную динамику сыывороточного уровня ТИМП-1 после проведения пирогеналотерапии.

Выводы. Для прогнозирования ответа на антифиброзную терапию пирогеналом у пациентов с ХГС рекомендуется использовать данную модель совместно с моделью, предсказывающей динамику индекса APRI.

Ключевые слова: хронический гепатит С, пирогеналовая проба, антифиброзная терапия, эффективность.

Введение

В 2015 г. показатель смертности, связанный с исходами гепатитов В и С, превысил летальность от ВИЧ-инфекции [1]. Несмотря на тот факт, что современные лекарственные средства прямого противовирусного действия (ППД) значительно повысили эффективность этиотропной терапии хронического гепатита С (ХГС), достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) не всегда сопровождается регрессом фиброза в печени, что сохраняет риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [2, 3]. В ещё более опасном положении оказываются пациенты, у которых отсутствовал УВО на противовирусную терапию препаратами интерферонов и которые по разным причинам не смогли лечиться препаратами ППД.

Наращение явлений хронической печеночной недостаточности при прогрессировании фиброза печени на фоне ХГС приводит к повышению концентрации ароматических аминокислот (фенилаланина, триптофана и тирозина) и снижению концентрации аминокислот с разветвлённой цепью (лейцина, изолейцина и валина) [4]. Избыток ароматических аминокислот способствует запуску альтернативного пути метаболизма, накоплению в ЦНС ложных нейромедиаторов, нарастанию концентрации серотонина и его метаболитов – 5-гидроксииндолуксусной кислоты и гамма-аминомасляной кислоты [5, 6]. Течение ХГС сопровождается изменением концентрации таурина, ослаблением процессов инактивации катехоламинов в печени, нарастанием адреналина и норадrenalина, а также их метаболитов (3-метокси-4-гидроксифенилгликоля и других) в сыыворотке крови [7, 8, 9].

Нами апробирована схема антифиброзной терапии пирогеналом пациентов с ХГС, не ответивших на ранее проведенную противовирусную терапию [10]. Несмотря на доказанные положительные результаты терапии, у части пролеченных пациентов антифиброзный эффект не достигнут, что продиктовало необходимость разработки метода прогнозирования эффективности антифиброзной терапии пирогеналом. Исследования базировались на многолетнем опыте коллег, применивших бактериальный липополисахарид (ЛПС) пирогенал у пациентов с острой и хронической патологией печени и установивших наличие у пирогенала иммуномодулирующего действия, способности стимулировать в организме выработку биологически активных веществ, повышать продукцию калликреина, гепарина, гистамина и усилить эндогенный стероидогенез [11, 12, 13]. Из литературы известны функционально-нагрузочные пробы с пирогеналом, разработанные с целью дифференциальной диагностики заболеваний легких, оптимизации диагностики инфекций, передающихся половым путем, оценки функционального состояния нейтрофилов, определения чувствительности к пирогеналотерапии пациентов с вирусными гепатитами [14, 15, 16, 17]. Результаты этих работ стали основанием для прогнозирования эффективности антифиброзной терапии пирогеналом пациентов с ХГС, основанного на показателях мониторинга сыывороточной концентрации биогенных аминов и аминокислот (АК) в условиях проведения пирогеналовой пробы.

Цель исследования – разработать способ прогнозирования эффективности антифиброзной терапии пирогеналом у пациентов с рецидивом ХГС.

Материал и методы

Дизайн исследования: проспективное (продольное) исследование прогнозирования успешности антифиброзной терапии пирогеналом у пациентов с ХГС, не ответивших на интерферонотерапию.

Критерии включения: возраст старше 18 лет; наличие подтвержденного диагноза ХГС (обнаружение РНК HCV и анти-HCV в крови); отсутствие эффекта от проводимой ранее противовирусной терапии препаратами интерферонового ряда (появление и нарастание концентрации в крови РНК HCV, активация показателя цитолиза гепатоцитов – АлАТ); наличие I-III стадии фиброза печени (по данным морфологического исследования биоптата печени и неинвазивных методов диагностики фиброза (эластометрия)); отсутствие сопутствующей патологии, влияющей на течение основного заболевания.

Прогнозирование успешности лечения производилось на основании уравнения логистической регрессии с бинарным откликом с пробит-функцией связи. Данное уравнение получено в рамках обобщенной линейной модели на основании данных исследования, в котором участвовали 36 пациентов с рецидивом ХГС. Медиана возраста, 1-й и 3-й квартили обследованных пациентов составили 38,5 (32; 50,3) лет, соответственно.

Пациентам с антифиброзной целью внутримышечно вводился пирогенал по оригинальной схеме [10]. Среди 36 наблюдаемых пациентов 13 прошли 1 курс пирогеналотерапии, 7 – два курса, 16 – три курса. Для оценки степени выраженности фиброза печени в динамике до начала терапии пирогеналом и после окончания последнего курса терапии определялся сывороточный уровень тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) – специфического неинвазивного маркера фиброза печени [18].

Проведение пирогеналовой пробы предусматривало: забор 5 мл венозной крови у пациентов натощак; введение внутримышечно 5 мкг пирогенала; повторный забор 5 мл крови через 1 час после введения пирогенала. В обеих пробах сыворотки крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определяли сывороточные уровни таурина (Tau), гамма-аминомасляной кислоты (GABA), лейцина (Leu), 3-метокси-4-гидроксибензилгликоля (МНPG) и триптофана (Trp) [19, 20]. На основании полученных значений сывороточных уровней АК и ТИМП-1 была построена обобщенная линейная модель логистической регрессии прогнозирования эффективности антифиброзной терапии ХГС с бинарным откликом с пробит-функцией связи. Для построения модели использовался специализированный язык программирования «R» версии 3.4.1, в качестве интегрированной среды разработки использовалась среда «RStudio» версии 1.0.143 [21].

Результаты и обсуждение

После завершения терапии пирогеналом у 23 из 36 (63,9%) пациентов уровень ТИМП-1 снизился, что свидетельствовало о сдержива-

нии прогрессирования фиброза печени в данной группе. Однако у части пациентов наблюдалась противоположная динамика со стороны ТИМП-1. С целью оптимизации лечения нами был разработан метод прогнозирования ответа на пирогеналотерапию – построена обобщенная линейная модель с бинарным откликом. Математическая модель представлена в виде уравнения, в котором пробит z зависит от следующей линейной комбинации предикторов:

$$z = -0,302 + 4,733 \cdot \Delta \text{Tau} - 0,268 \cdot \Delta \text{GABA} - 5,055 \cdot \Delta \text{Leu} + 0,285 \cdot \Delta \text{МНPG} + 5,474 \cdot \Delta \text{Trp},$$

где: $-0,302$ – свободный член уравнения логистической регрессии; ΔTau – относительное изменение сывороточного уровня таурина; ΔGABA – относительное изменение сывороточного уровня гамма-аминомасляной кислоты; ΔLeu – относительное изменение сывороточного уровня лейцина; $\Delta \text{МНPG}$ – относительное изменение сывороточного уровня 3-метокси-4-гидроксибензилгликоля; ΔTrp – относительное изменение сывороточного уровня триптофана; 4,733, 0,268, 5,055, 0,285, 5,474 – коэффициенты логистической регрессии для соответствующих АК.

При этом относительное изменение сывороточного уровня каждой АК определяли по формуле:

$$\Delta \text{AK} = \frac{\text{AK}_2 - \text{AK}_1}{\text{AK}_1}$$

где: ΔAK – относительное изменение сывороточного уровня аминокислоты; AK_1 – сывороточная концентрация аминокислоты до введения пирогенала; AK_2 – сывороточная концентрация аминокислоты через 1 час после введения пирогенала.

Получив значение пробита z , вычисляли величину функции нормального стандартного распределения Φz , и если эта величина была менее 0,4841, прогнозировали эффективность антифиброзной терапии пирогеналом, если же величина Φz была равна или более 0,4841 – прогнозировали отсутствие эффективности.

Здесь Φ – функция нормального стандартного распределения, 0,4841 – пороговая вероятность. Для вычисления значения Φ использовали таблицу значений функции нормального стандартного распределения [22]. В случае если полученное значение z являлось отрицательной величиной, производили вычитание Φ от единицы.

Все указанные в формуле оценки коэффициентов регрессии при предикторах являются статистически значимыми ($p < 0,05$ для всех описанных оценок). Факторы инфляции дисперсии для всех предикторов остаются менее 5, что позволяет считать влияние мультиколлинеарности на оценки параметров бинарной регрессии несущественным. Информационный критерий Акаике

для данной модели $AIC=35,66$, для нуль-модели $AIC_0=49,09$, остаточный девианс модели 23,66 (для нуль-модели – 47,09), таким образом, псевдо- $R^2=0,5$. Это позволяет заключить, что с точки зрения математических допущений к модели она является адекватной. Точность прогноза для данной модели составляет 0,806, чувствительность – 0,6923, специфичность – 0,8696 (при пороге отсечения 0,4841).

Дополнительно был проведен ROC-анализ модели (рис. 1) и кросс-валидация модели методом скользящего контроля (в качестве функции цены была выбрана точность предсказания) (рис. 2). Площадь под ROC-кривой составляет $AUC=0,913$, что свидетельствует о хорошей предсказательной способности модели [23]. Средняя точность предсказания составила 0,75.

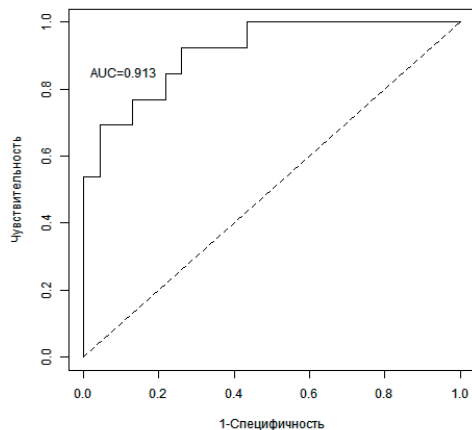


Рисунок 1. – ROC-кривая для модели логистической регрессии прогнозирования эффективности антифиброзной терапии ХГС

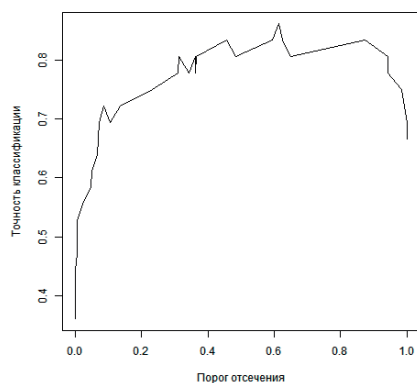


Рисунок 2. – График точности классификации при разных порогах отсечения

В нашей предыдущей публикации мы описывали еще одну модель прогнозирования ответа на пирогеналотерапию у пациентов с рецидивом ХГС, основанную на изменении сывороточных концентраций ГАВА, валина (Val), тирозина (Tyr), 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-НИАА), 5-гидрокситриптамина (5-НТ) после проведения пирогеналовой пробы.

Модель предсказывает положительную либо отрицательную динамику индекса APRI после проведения пирогеналотерапии, имеет точность прогноза 0,838, чувствительность – 0,7857, специфичность – 0,8696 [24]. Комплексное использование двух моделей является, на наш взгляд, оптимальным вариантом прогнозирования антифиброзного эффекта терапии пирогеналом.

Приводим конкретные примеры, подтверждающие эффективность использования предлагаемого способа. Для удобства примем модель прогнозирования эффективности антифиброзной терапии, основанную на изменении сывороточной концентрации ТИМП-1, за модель № 1; модель прогнозирования эффективности антифиброзной терапии, основанную на изменении индекса APRI, – за модель № 2.

Пример 1. Пациент Л., 35 лет, стаж ХГС 11 лет, получал стандартный интерферон альфа 2b в течение 9 месяцев. РНК ВГС определялась в крови, фиброз II стадии. Перед стартом антифиброзной терапии пациенту проведена проба с пирогеналом. Сывороточные уровни аминокислот (нмоль/мл) до и после введения пирогенала следующие: Tau – 160,1 и 65,96, соответственно, ГАВА – 1,08 и 0,7, Leu – 247,99 и 146,45, МНPG – 5,135 и 2,185, Trp – 81,93 и 81,65, Val – 440,57 и 304,72, Tyr – 88,99 и 82,52, 5-НИАА – 0,2361 и 0,2614, 5-НТ – 0,5233 и 0,6643, соответственно.

При использовании данных величин уровня АК в расчёте модели № 1 получаем значение пробита $z=-1,104$. Далее вычисление Ф дает значение 0,8643, и так как значение пробита отрицательное, рассчитываем $\Phi=1 - 0,8643 = 0,13 < 0,4841$, что свидетельствует о благоприятном прогнозе для проведения антифиброзной терапии. Значение пробита z модели № 2 = $-1,194$, $\Phi = 1 - 0,8830 = 0,117 < 0,4673$, что также свидетельствует о благоприятном прогнозе для проведения пирогеналотерапии.

В течение года пациенту Л. было проведено три курса терапии пирогеналом. Уровень ТИМП-1 снизился на 12,1% (с 268,99 до 236,42 нг/мл), индекс APRI снизился на 71,7% (с 0,794 до 0,225), что свидетельствовало об отсутствии прогрессирования фиброза.

Пример 2. Пациентка М., 38 лет, стаж ХГС 3 года, получала стандартный интерферон альфа 2b в течение 9 месяцев. РНК ВГС определялась в крови, фиброз II стадии. Перед стартом антифиброзной терапии пациентке проведена проба с пирогеналом. Сывороточные уровни АК (нмоль/мл) до и после введения пирогенала были следующими: Tau – 129,5 и 108,8, ГАВА – 2,16 и 1,32, Leu – 152,2 и 118,9, МНPG – 1,86 и 1,65, Trp – 59,6 и 70,75, Val – 305,69 и 261,67, Tyr – 64,09 и 85,52, 5-НИАА – 0,2606 и 0,5836, 5-НТ – 0,0195 и 0,4856, соответственно.

Используя данные уровни АК, вычисляем значение пробита модели № 1 $z=1,15$, по таблице значений функции нормального стандартного распределения вычисляем $\Phi=0,87 > 0,4841$, что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе эффективности антифиброзной терапии пирогеналом. Значение пробита z модели № 2 = 3,049,

$\Phi = 0,9989 > 0,4673$, то есть предполагается отсутствие эффективности пирогеналотерапии.

В течение 6 месяцев пациентке М. проведено два курса терапии пирогеналом. Уровень ТИМП-1 повысился на 23,5% (со 190,29 до 235,04 нг/мл), индекс APRI увеличился на 103% (с 0,206 до 0,418), что свидетельствовало о прогрессировании фиброза в печени.

Выводы

1. Разработанная модель имеет удовлетворительную точность в отношении прогнозирования эффективности антифиброзной терапии, основанной на измерении динамики ТИМП-1 у пациентов с рецидивом ХГС до и после терапии пирогеналом: в 86,96% случаев предсказывает эффективность терапии и в 69,23% случаев

предсказывает её неэффективность.

2. В клинической практике для повышения точности прогнозирования ответа на антифиброзную терапию пирогеналом у пациентов с рецидивом ХГС рекомендуем одновременно использовать обе модели.

3. Благоприятный прогноз по результатам расчётов в двух моделях следует расценивать как показание для проведения пирогеналотерапии; наличие благоприятного прогноза по результатам одной из двух моделей говорит о сомнительной эффективности пирогеналотерапии, в этом случае при наличии выраженного фиброза (F3-F4) терапию назначать не следует; отрицательный прогноз по двум моделям следует расценивать как отсутствие показаний для назначения терапии пирогеналом.

Литература

1. Глобальный доклад по гепатиту, 2017 г. : рабочее резюме / ВОЗ. – Женева : ВОЗ, 2017. – 2 с.

2. Long-term liver stiffness assessment in HCV patients undergoing antiviral therapy: Results from a 5-year cohort study / A. Facciorusso [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2017. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28976021>. – Date of access: 19.12.2017.

3. Interferon-free therapy of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals does not change the short-term risk for de novo hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis / F. Mettke [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2017. – Vol. 47, № 4. – P. 516-525. – doi: 10.1111/apt.14427.

4. Состав свободных аминокислот сыворотки крови у больных циррозом печени / Е. И. Адаменко [и др.] // Медицинский журнал. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 16-19.

5. Антоненко, О. М. Печеночная энцефалопатия: особенности течения и коррекции метаболических нарушений / О. М. Антоненко // Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2010. – № 2. – С. 19-23.

6. Глаговский, П. Б. Основные метаболиты адреналина, норадреналина, дофамина и серотонина в лабораторной диагностике наркоманий / П. Б. Глаговский, И. С. Мамедов, Р. Т. Тогузов // Клинико-лабораторный консилиум. – 2010. – № 1. – С. 27-34.

7. Ших, Е. В. Возможности использования таурина в качестве средства, предупреждающего лекарственное поражение печени / Е. В. Ших, А. А. Махова, В. В. Шумянцева // Русский медицинский журнал. – 2015. – Т. 23, № 13. – С. 754-758.

8. Абдикеримов, М. М. Сравнительная характеристика гормонального статуса у больных ХГС / М. М. Абдикеримов, А. А. Жолдошев // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 1. – С. 29-31.

9. Шапошников, А. М. Возможности использования таурина в качестве средства, предупреждающего лекарственное поражение печени / А. М. Шапошников, С. Е. Хальчицкий // Естественные и технические науки. – 2007. – Т. 28, № 2. – С. 137-154.

10. Влияние бактериального липополисахарида – пирогенала на регресс фиброза в печени при хроническом гепатите С / В. М. Цыркунов, С. А. Черняк, Н. И. Прокопчик, В. П. Андреев, В. Р. Шулика // Рецепт. – 2015. – № 6 (104). – С. 45-53.

11. Показатели кининогенеза как критерий оценки эффективности лечения заболеваний гепатобилиарной систе-

мы у детей / М. С. Суровикина [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2002. – № 5. – С. 236-243.

12. Цыркунов, В. М. Характеристика процесса дегрануляции базофильных гранулоцитов крови при введении пирогенала в эксперименте / В. М. Цыркунов // Вопросы иммунологии : тез. докл. Респ. конф. – Витебск, 1982. – С. 53-54.

13. Богуцкий, М. И. Влияние пирогенала на клиническое течение болезни и функциональное состояние коры надпочечников при вирусном гепатите : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10 / М. И. Богуцкий ; Куйбышев. мед. ин-т им. Д.И. Ульянова. – Куйбышев, 1978. – 22 с.

14. Сухарев, А. Е. Пирогеналовый тест в дифференциальном диагнозе заболеваний легких / А. Е. Сухарев, Т. Н. Ермолаева, Н. А. Беда // Современные наукоемкие технологии. – 2008. – № 8. – С. 23

15. Чагина, Е. А. Механизмы фагоцитарно-клеточной защиты у больных с нозокомиальной пневмонией на фоне абдоминального сепсиса / Е. А. Чагина, Е. В. Маркелова, И. В. Чикаловец // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 4. – С. 77-78.

16. Диагностика трихомониаза у больных хроническим абактериальным простатитом / С. П. Селиванов [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 105-109.

17. Способ определения индивидуальной чувствительности к пирогеналотерапии : пат. 2009497 RU / В. М. Цыркунов, А. Н. Васильева, В. С. Васильев ; Гродн. гос. мед. ин-т. – № а 4917141/14 ; заявл. 05.03.1991 ; опубл. 15.03.94 // Открытия. Изобретения. – 1994. – № 5. – С. 177.

18. Liver fibrosis staging through a stepwise analysis of non-invasive markers (FibroSteps) in patients with chronic hepatitis C infection / S. S. El-Kamary [et al.] // Liver Int. – 2013. – Vol. 33, № 7. – P. 982-990.

19. Дорошенко, Е. М. Структура пула свободных аминокислот и их производных плазмы крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и проявлениями хронической сердечной недостаточности / Е. М. Дорошенко, В. А. Снежицкий, В. В. Лелевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 15, № 5. – С. 551-556.

20. Яшин, Я. ВЭЖХ и ультра-ВЭЖХ: состояние и перспективы / Я. Яшин, А. Веденин, А. Яшин // Аналитика. – 2015. – Т. 21, № 2. – С. 70-85.

21. RStudio: Integrated Development for R [Electronic resource] / RStudio Team (2016) // RStudio, Inc. – Boston, MA, 2016. – Mode of access: <http://www.rstudio.com> – Date

of access: 04.07.2017

22. Большев, Л. Н. Таблицы математической статистики / Л. Н. Большев, Н. В. Смирнов. – Москва : Наука. Главная редакция физико-математической литературы, 1983. – 416 с.

23. A strategy to promote the rational use of laboratory tests / P. Pannal [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 1996. – Vol. 244 – P. 121-127.

24. Прогнозирование ответа на антифиброзную терапию пирогеналом хронического гепатита С : Актуальные вопросы инфекционной патологии : материалы науч.-практ. конф., Гродно, 27 окт. 2017 г. / С. А. Черняк, В. М. Цыркунов, А. В. Копыцкий, Л. К. Черняк // *Клин. инфектология и паразитология*. – 2017. – Т. 6, № 4. – С. 590-592.

References

1. VOZ. Globalnyj doklad po gepatitu, 2017 g.: rabochee rezjume. [Global Report on Hepatitis, 2017: Executive Summary]. Geneva: VOZ; 2017. 2 p.

2. Facciorusso A, Del Prete V, Turco A, Buccino RV, Nacchiero MC, Muscatiello N. Long-term liver stiffness assessment in HCV patients undergoing antiviral therapy: Results from a 5-year cohort study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28976021>. (accessed 19.12.2017).

3. Mettke F, Schlevogt B, Deterding K, Wranke A, Smith A, Port K, Manns MP, Vogel A, Cornberg M, Wedemeyer H. Interferon-free therapy of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals does not change the short-term risk for de novo hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2018;47(4):516-525. doi: 10.1111/apt.14427.

4. Adamenko EI, Silivonchik NN, Popova OP, Poleshko GD, Kuvaeva ZI. Sostav svobodnyh aminokislot syvorotki krovi u bolnyh cirrozom pecheni. *Medicinskij zhurnal* [Medical Journal]. 2005;11(1):16-19. (Russian).

5. Antonenko OM. Pechochnaja jencefalopatiya: osobennosti techenija i korrekcii metabolicheskikh narushenij. *Hirurgija. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum* [Surgery. Supplement to the journal Consilium Medicum]. 2010;2:19-23.

6. Glagovskij PB, Mamedov IS, Toguzov RT. Osnovnye metabolity adrenalina, noradrenalina, dofamina i serotoninina v laboratornoj diagnostike narkomanij. *Kliniko-laboratornyj konsilium* [Clinical laboratory consultation]. 2010;1:27-34. (Russian).

7. Shih EV, Mahova AA, Shumjanceva VV. Vozможности ispolzovaniya taurina v kachestve sredstva, preduprezhdajushhego lekarstvennoe porazhenie pecheni. *Russkij medicinskij zhurnal* [Russian Medical Journal]. 2015;23(13):754-758. (Russian).

8. Abdikerimov MM, Zholdoshev ST. Sravnitel'naja harakteristika gormonal'nogo statusa u bolnyh HGS. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij* [International Journal of Applied and Fundamental Research]. 2016;1:29-31. (Russian).

9. Shaposhnikov AM, Halchickij SE. Vozможности ispolzovaniya taurina v kachestve sredstva, preduprezhdajushhego lekarstvennoe porazhenie pecheni. *Estestvennye i tehničeskie nauki* [Natural and technical sciences]. 2007;28(2):137-154. (Russian).

10. Tsyrcunov VM, Chernyak SA, Prokopchik NI, Andreev VP, Shulika VR. Influence of bacterial lipopolysaccharide – pyrogenal on regress of fibrosis in the liver in chronic hepatitis C. *Recept* [Recipe]. 2015;104(6):45-53. (Russian).

11. Surovikina MS, Saveleva LA, Tarasova LV, Domnikov AI, Domnikov AI. Indicators of kininogenesis as a criterion for assessing the effectiveness of treatment of diseases of the

hepatobiliary system in children. *Almanah kliničeskoj mediciny* [Almanac of Clinical Medicine]. 2002;5:236-243. (Russian).

12. Tsyrcunov VM. Characteristics of the process of degranulation of basophilic granulocytes of blood upon administration of pyrogenal in the experiment. In: Krasilnikov AP, executive editor. *Immunology questions. Tez. dokl. Resp. konf.*; 1982 Nov 25-26; Vitebsk. Vitebsk: VGMI; 1982. p. 53-54. (Russian).

13. Bogutskiy MI. Vlijanie pirogenala na kliničeskoe techenie bolezni i funkcional'noe sostojanie kory nadpochechnikov pri virusnom gepatite [The effect of pyrogenal on the clinical course of the disease and the functional state of the adrenal cortex in viral hepatitis] [masters thesis]. Kuibyshev (Russia): Kuibyshev Medical Institute named after D.I. Ulyanova; 1978. 22 p. (Russian).

14. Suharev AE, Ermolaeva TN, Beda NA. Pyrogenal test in differential diagnosis of lung diseases. *Sovremennye naukoemkie tehnologii* [Modern high technologies]. 2008;8:23. (Russian).

15. Chagina EA, Markelova EV, Chikalovec IV. Mechanisms of phagocyte-cell protection in patients with nosocomial pneumonia on the background of abdominal sepsis. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya* [Advances in current natural sciences]. 2005;4:77-78.

16. Selivanov SP, Kovalik TA, Shatohina OV, Isaeva SN. Diagnosis of trichomoniasis in patients with chronic bacterial prostatitis. *Bjulleten' sibirskoj mediciny* [Bulletin of Siberian Medicine]. 2012;11(2):105-109. (Russian).

17. Tsyrcunov VM, Vasileva AN, Vasilev VS, inventors; Grodno State Medical University, assignee. A method for determining individual sensitivity to pyrogen therapy. RU patent 2009497. 1994 Mar 15. (Russian).

18. El-Kamary SS, Mohamed MM, El-Raziky M, Shardell MD, Shaker OG, El-Akel WA, Esmat G. Liver fibrosis staging through a stepwise analysis of non-invasive markers (FibroSteps) in patients with chronic hepatitis C infection. *Liver International*. 2013;33(7):982-990. doi: 10.1111/liv.12139.

19. Doroshenko EM, Snezhitskiy VA, Lelevich VV. Struktura pula svobodnyh aminokislot i ih proizvodnyh plazmy krovi u pacientov s ishemičeskoj boleznyu serdca i pojavlenijami hroničeskoj serdečnoj nedostatočnosti [The structure of the pool of free amino acids and their derivatives of blood plasma in patients with coronary heart disease and manifestations of chronic heart failure]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2017;15(5):551-556. (Russian).

20. Jashin Ja, Vedenin A, Jashin A. VJeZhH i ultra-VJeZhH: sostojanie i perspektivy. *Analitika* [Analytics]. 2015;21(2):70-85. (Russian).

21. RStudio Team (2016). RStudio: Integrated Development for R [Internet]. Available from: <http://www.rstudio.com>. (accessed 04.07.2017).

22. Bolshev LN, Smirnov NV. Tablicy matematičeskoj statistiki [Tables of mathematical statistics]. Moscow: The science; 1983. 416 p. (Russian).

23. Pannal P, Marshall W, Jabor A, Magid E. A strategy to promote the rational use of laboratory tests. *Clinica Chimica Acta*. 1996;244:121-127.

24. Chernyak SA, Tsyrcunov VM, Kopyckij AV, Chernyak LK. Predicting the response to antifibrotic therapy with pyrogenal of chronic hepatitis C. In: Aktualnye voprosy infekcionnoj patologii. Materialy nauchno-praktičeskoj konferencii; 2017 Okt. 27; Grodno. *Kliničeskaja infektologija i parazitologija*. [Clinical infectology and parasitology]. 2017;6(4):590-592. (Russian).

PREDICTION OF EFFICIENCY OF PYROGENAL THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Chernyak S. A., Tsyrkunov V. M., Doroshenko Ye. M., Kapyski A. V.
Educational Institution «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

Background. Patients with chronic hepatitis C (CHC) are at risk of developing liver cirrhosis and require adequate antifibrotic therapy.

The objective of the study was to develop a method for predicting the response to antifibrotic therapy with pyrogenal in patients with recurrent CHC.

Material and methods. Before the start of pyrogenal therapy pyrogenal test was performed in 36 patients with CHC, followed by evaluation of serum levels of taurine, gamma-aminobutyric acid, leucine, 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol and tryptophan by high-performance liquid chromatography. The patients underwent a course of antifibrotic therapy with pyrogenal, the dynamics of fibrosis was assessed by the serum TIMP-1 values.

Results. The equation of logistic regression for predicting the effectiveness of antifibrotic therapy of CHC with a binary response from the communication probit functions was constructed. The model predicts a positive or negative dynamics of the serum level of TIMP-1 after pyrogenal therapy.

Conclusion. To predict the response to antifibrotic therapy with pyrogenal in patients with CHC, it is recommended that this model be used in conjunction with the model predicting the dynamics of the APRI index.

Keywords: Chronic hepatitis C, pyrogenal test, antifibrotic therapy, efficiency.

Поступила: 19.03.2018

Отрецензирована: 10.05.2018