

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОБИТ-АНАЛИЗА ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕЧЁНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Дмитрий Евгеньевич Кутепов\*

Клиническая больница №1 Управления делами Президента РФ, г. Москва

### Реферат

**Цель.** Установить возможность использования методов пробит-анализа для оценки эффективности различных методов лечения пациентов с хронической печёночной недостаточностью.

**Методы.** В исследование были включены 292 пациента с хронической печёночной недостаточностью. Выделено четыре группы, пациентам всех групп проводили консервативную терапию. Во второй группе дополнительно проводили плазмообмен, в третьей – плазмообмен + высокообъёмную вено-венозную гемофильтрацию, в четвёртой – терапию с применением молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы. Для определения времени, характеризующего 50% летальность пациентов, были использованы методы пробит-анализа, основанные на изучении зависимости между логарифмами времени и пробитами, соответствующими наблюдавшимся эффектам.

**Результаты.** Проведена стандартизация результатов смертности пациентов, которая позволила исключить возможность влияния различий в состоянии тяжести пациентов с хронической печёночной недостаточностью при поступлении в стационар. Результаты пробит-анализа продемонстрировали, что не было существенных различий во времени наступления 50% летальности между мужчинами и женщинами при всех использовавшихся методах лечения пациентов. Время наступления 50% летальности у пациентов обоего пола при использовании консервативной терапии оказалось значительно ниже по сравнению с другими методами лечения. Отмечена тенденция увеличения срока 50% летальности в ряду «консервативная терапия → плазмообмен → плазмообмен + высокообъёмная вено-венозная гемофильтрация → терапия с применением молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы».

**Вывод.** Использование методов пробит-анализа позволяет объективно определять время наступления 50% летальности пациентов с хронической печёночной недостаточностью; эффективность лечения таких пациентов с помощью экстракорпоральных методов лечения (плазмообмен, плазмообмен + высокообъёмная вено-венозная гемофильтрация и молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система) статистически значимо выше по сравнению с консервативной терапией.

**Ключевые слова:** хроническая печёночная недостаточность, экстракорпоральные методы лечения, пробит-анализ, время наступления 50% летальности.

**PROBIT-ANALYSIS FOR ASSESSING THE EFFECTIVENESS OF VARIOUS TREATMENT METHODS FOR CHRONIC LIVER FAILURE** D.E. Kutepov. *Clinical hospital №1, Moscow, Russia.* **Aim.** To estimate the validity of probit-analysis for assessing the effectiveness of various treatment methods for chronic liver failure. **Methods.** The study included 292 patients with chronic liver failure. All patients were distributed to four groups, conventional treatment was performed in all patients. Patients of the 2<sup>nd</sup> group were additionally administered plasma exchange, of the 3<sup>rd</sup> group – plasma exchange and high volume continuous veno-venous hemofiltration, of the 4<sup>th</sup> – molecular adsorbent recirculating system (MARS). To determine the medium lethal time (time at which 50% of patients pass away,  $TL_{50}$ ), probit-analysis based on studying the association between the time logarithms and probits corresponding to the observed effects, was used. **Results.** Standardization of patients' mortality rate, allowing to exclude biases associated with differences of chronic liver failure severity at admission, was performed. Probit-analysis showed that there were no significant differences in between male and female patients regardless of used treatment methods.  $TL_{50}$  in patients of any gender treated only by conventional methods was significantly lower compared to other methods of treatment. There was a trend of  $TL_{50}$  increase in the following sequence: conventional treatment → plasma exchange → plasma exchange and high volume continuous veno-venous hemofiltration → molecular adsorbent recirculating system. **Conclusion.** Probit-analysis allows to determine the time of 50% mortality ( $TL_{50}$ ) in patients with chronic liver failure. Treatment using extracorporeal methods of treatment (plasma exchange, plasma exchange and high volume continuous veno-venous hemofiltration, molecular adsorbent recirculating system) is significantly more effective compared to conventional treatment.

**Keywords:** chronic liver failure, extracorporeal treatment methods, probit-analysis, 50% mortality time.

В последние годы в России происходит рост заболеваемости трудоспособного населения хронической печёночной недостаточностью, основные причины которой – значительное потребление алкоголя и вирусные гепатиты [2–4]. Несмотря на современные методы интенсивной терапии, летальность при хронической печёночной недостаточности достигает 90% [2, 4].

Основные цели терапии хронической

печёночной недостаточности – поддержание функций печени, сведение к минимуму риска вторичных осложнений и создание условий для регенерации гепатоцитов [3, 5, 7]. В настоящее время потенциально эффективными способами терапии хронической печёночной недостаточности служат экстракорпоральные методы лечения (ЭМЛ), которые используют при критических состояниях больных в отделениях интенсивной терапии [6, 8, 9].

Многие регистрируемые в ходе лечения

Адрес для переписки: eml@volynka.ru

показатели отражают характер и механизм действия изучаемых методов лечения и являются качественными. Количественная оценка эффективности тех или иных методов лечения становится возможной, если учитывается альтернативная реакция, целесообразно учитывать реакции, наличие или отсутствие которых не вызывает никаких сомнений, например летальный исход.

Ценность альтернативной формы учёта заключается в том, что эта форма позволяет наиболее точно на основе строгих математических методов дать объективную количественную характеристику эффективности применяемых методов лечения больных.

Оценка эффективности методов терапии хронической печёночной недостаточности может быть осуществлена посредством сравнения летальности (число умерших, %) или выживаемости (число выживших, %) пациентов на определённом сроке лечения.

Используемый для прогноза анализ дожития (метод Каплана-Мейера), основанный на построении кривых дожития и оценке по медиане выживаемости (интервал времени, который переживут 50% исследуемой популяции), имеет недостаток, заключающийся в ступенчатом характере кривой дожития [1].

Одним из показателей, характеризующих с количественной стороны эффективность различных методов экстракорпорального лечения больных хронической печёночной недостаточностью, могло бы служить время наступления смертельного исхода. Однако индивидуальная чувствительность пациентов, пол, возраст, этиология, тяжесть заболевания и другие факторы, присутствующие на момент поступления больных в стационар, в значительной мере различаются, и в связи с этим варьируют и сроки наступления смертельного исхода у отдельных пациентов.

Ввиду вышеизложенного задача количественной характеристики методов лечения может быть решена только посредством количественной характеристики всего вариационного ряда, а объективным показателем может служить эффективное время, в течение которого наблюдается выживаемость или летальный исход 50% пациентов.

Для решения этой задачи могут быть использованы различные математические методы расчёта времени наступления 50% летальности ( $TL_{50}$ ) или выживаемости, в частности расчётные методы Беренса, Кёрбера, Беренса и Шлоссера, Першина и дру-

гие, а также графические методы пробит-анализа (Миллера и Тейнтера, Литчфилда и Уилкоксона и др.).

Преимущество графических методов пробит-анализа перед расчётными методами заключается в том, что с их помощью могут быть обработаны результаты, полученные на различных по численности группах больных и при разных временных интервалах, а также дана сравнительная оценка использовавшихся методов лечения. Эти методы дают возможность определения относительной эффективности сравниваемых методов лечения (эффективность того или иного метода принимают за единицу). Наряду с этим метод Литчфилда и Уилкоксона в модификации Rota позволяет объективно проверить соответствие нанесения прямой точкам, нанесённым на график, и даёт возможность сравнительной количественной оценки использованных методов лечения с определением не только величины  $TL_{50}$ , но и  $TL_x$ , для любой частоты (в %) изучаемого эффекта.

Цель исследования — установить возможность использования методов пробит-анализа для оценки эффективности различных методов лечения пациентов с хронической печёночной недостаточностью.

Задачи исследования — установить время наступления  $TL_{50}$  больных хронической печёночной недостаточностью и дать статистическую оценку эффективности сравниваемых методов лечения.

Объектом исследования были 292 пациента (188 мужчин и 104 женщины) с хронической печёночной недостаточностью. Возраст пациентов колебался от 40 до 80 лет.

Для лечения больных использовали консервативную терапию и методы экстракорпоральной терапии: плазмообмен (ПО), ПО + высокообъёмная вено-венозная гемофильтрация (ПО+ВОВВГФ), молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система (МАРС).

Для определения времени, характеризующего  $TL_{50}$  пациентов, были использованы методы пробит-анализа (метод Миллера и Тейнтера, а также метод Литчфилда и Уилкоксона в модификации З. Рота), основанные на изучении зависимости между логарифмами времени и пробитами, соответствующими наблюдавшимся эффектам.

Для исключения возможного влияния на получаемые результаты некоторых различий групп пациентов по возрастной и половой структуре, состоянию при поступлении в стационар [стадии печёноч-

**Время 50% летальности (TL<sub>50</sub>) пациентов с хронической печёночной недостаточностью при лечении различными методами**

Методы пробит-анализа	Пол	Методы лечения			
		КТ	ПО	ПО+ВОВВГФ	МАРС
		TL <sub>50</sub> , сут			
Литчфилда и Уилкоксона	ОП	12	23,5	25,5	27,1
	М	11,5	25,3	28,2	30
	Ж	12,6	19,7	22,4	32,4
Миллера и Тейнтера	ОП	13,2	23	26,1	27
	М	13,5	23,5	28	27
	Ж	12,6	19	19	23,4

Примечание: ОП – оба пола; М – мужчины; Ж – женщины; КТ – консервативная терапия; ПО – плазмообмен; ВОВВГФ – высокообъёмная вено-венозная гемофильтрация, МАРС – молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система.

ной энцефалопатии, тяжести по шкале Чайлд-Пью (Child-Pugh) и шкале оценки терминальных стадий заболеваний печени MELD (от англ. Model for End Stage Liver Disease)], была выполнена прямая стандартизация.

Проведённая стандартизация показала, что некоторые имевшие место различия между группами пациентов несущественны и не оказывают влияния на полученные результаты. Разница между группами в уровнях смертности пациентов с хронической печёночной недостаточностью не связана ни с возрастной и половой структурой, ни с состоянием тяжести пациентов при поступлении их в стационар.

Результаты графического изображения летальности при хронической печёночной недостаточности позволили установить время наступления смерти 50% пациентов (TL<sub>50</sub>). Как видно из табл. 1, величины TL<sub>50</sub>, рассчитанные двумя методами пробит-анализа (метод Миллера и Тейнтера, метод Литчфилда и Уилкоксона), существенно не различались между собой как при сравнении результатов, полученных у пациентов обоих полов, так и при сравнении результатов, полученных у мужчин и женщин. Не было существенных различий во времени наступления TL<sub>50</sub> между мужчинами и женщинами при всех использовавшихся методах лечения пациентов (см. табл. 1).

В то же время величина TL<sub>50</sub> зависела от применявшегося лечения. Так, TL<sub>50</sub>, рассчитанная по методу Литчфилда и Уилкоксона, у пациентов обоего пола при использовании консервативной терапии была значительно ниже по сравнению с другими

методами: ПО – в 2,0 раза, ПО+ВОВВГФ – в 2,1 раза, лечение с применением МАРС – в 2,3 раза. Особенно эти различия выражены у мужчин: ПО – в 2,2 раза, ПО+ВОВВГФ – в 2,5 раза, лечение с применением МАРС – в 2,6 раза, а у женщин – в 2,3 раза.

Что касается эффективности методов лечения пациентов, то отчётливо просматривается тенденция увеличения времени TL<sub>50</sub> в зависимости от применявшихся методов: КТ → ПО → ПО+ВОВВГФ → МАРС (рис. 1).

Рассчитанные уравнения регрессии для каждого метода лечения пациентов имеют логарифмическую аппроксимацию (где *c* – сутки; R<sup>2</sup> – коэффициент детерминации):

- КТ  $y=33,015\ln(c)-30,727$  (R<sup>2</sup>=0,8958);
  - ПО  $y=22,35\ln(c)-24,679$  (R<sup>2</sup>=0,8494);
  - ПО+ВОВВГФ  $y=20,12\ln(c)-23,008$  (R<sup>2</sup>=0,8227);
  - МАРС  $y=18,198\ln(c)-19,555$  (R<sup>2</sup>=0,8556);
- где КТ – консервативная терапия.

Данные уравнения регрессии дают возможность прогнозировать время и уровни летальных исходов пациентов с хронической печёночной недостаточностью при использовании различных методов лечения, в разные сроки лечения и после выписки их из стационара.

Для сравнительной оценки эффективности использовавшихся методов лечения также была выполнена статистическая обработка результатов по методу Литчфилда и Уилкоксона, которая показала, что разница в величинах TL<sub>50</sub> для пациентов, получавших консервативную терапию, с одной стороны, и ПО, ПО +ВОВВГФ и лечение с использованием МАРС, с другой стороны, статистически значима (p=0,05).

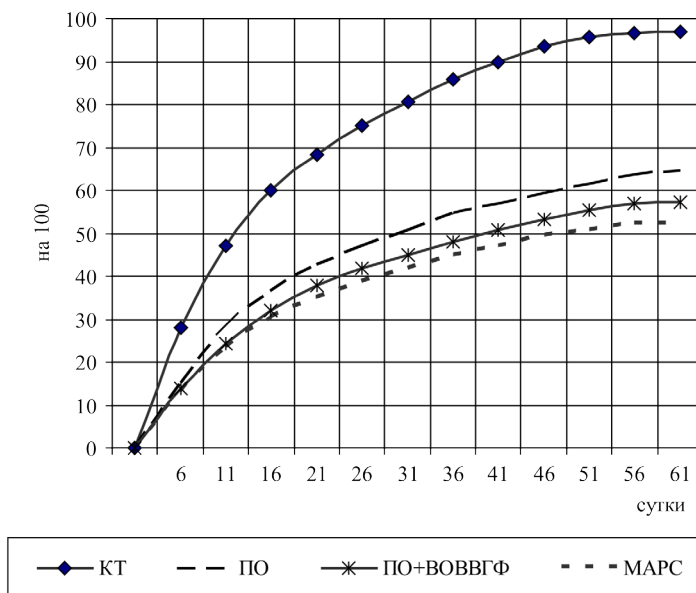


Рис. 1. Прогноз летальности пациентов с хронической печёночной недостаточностью при использовании разных методов лечения. КТ – консервативная терапия, ПО – плазмообмен, ВОВВГФ – высокообъёмная вено-венозная гемофильтрация, МАРС – молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система.

Что касается сравнительной эффективности экстракорпоральных методов лечения, то различия между ними оказались статистически незначимыми.

## ВЫВОДЫ

1. Учёт реакций в альтернативной форме даёт возможность сопоставить между собой в количественном выражении эффективность различных методов лечения, направленных на достижение одной и той же цели.

2. Использование методов пробит-анализа позволяет объективно определять время наступления 50% летальности ( $TL_{50}$ ) пациентов с хронической печёночной недостаточностью и давать статистическую оценку эффективности сравниваемых методов.

3. Уравнения регрессии обеспечивают возможность прогнозировать летальные исходы у пациентов с хронической печёночной недостаточностью в разные сроки лечения и после выписки их из стационара при использовании различных методов лечения.

4. Эффективность лечения пациентов с хронической печёночной недостаточностью с помощью экстракорпоральных методов лечения (плазмообмен, плазмообмен + высокообъёмная вено-венозная гемофильтрация,

молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система) достоверно выше по сравнению с консервативной терапией.

5. Перечисленные экстракорпоральные методы лечения пациентов с хронической печёночной недостаточностью сопоставимы по эффективности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ардашев В.Н., Калёнова И.Е., Ляпкина Н.Б. и др. Докладная медицина: обзор современных математических методов анализа / Под ред. В.В. Бояринцева. – М.: АВН УНМД Президента РФ, 2013. – 224 с.
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. – М.: Литтерра, 2007. – 160 с.
3. Маевская М.В. Алкогольные болезни печени // *Consil. Med.* – 2001. – Т. 3, №6. – С. 13–20.
4. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 864 с.
5. Jalan R., Williams R. Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options // *Blood Purif.* – 2002. – Vol. 20. – P. 252–261.
6. Kramer L., Kodras K. Detoxication as a treatment goal in hepatic failure // *Liver Intern.* – 2011. – Vol. 31. – P. 1–4.
7. Nevens F., Laleman W. Artificial liver support devices as treatment option for liver failure // *Clin. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 26. – P. 17–26.
8. Stange J. Extracorporeal liver support // *Organogenesis.* – 2011. – Vol. 7, N 1. – P. 64–73.
9. Wauters J., Wilmer A. Albumin dialysis: current practice and future options // *Liver Intern.* – 2011. – Vol. 31. – P. 9–12.