

УДК 519.248:57.087.1

О.В. Красько¹, Т.А. Углова², С.Н. Алешкевич²

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОТОКОЛА ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С АГАММАГЛОБУЛИНЕМИЕЙ

Исследуется стохастическая модель терапии пациентов с врожденной агаммаглобулинемией на основе ретроспективных данных, предоставленных Республиканским научно-практическим центром детской онкологии и гематологии (РНПЦДОГ). На основе результатов моделирования разрабатываются рекомендации по протоколу лечения.

Введение

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) относятся к группе тяжелых генетически детерминированных заболеваний, вызванных нарушением одного или нескольких иммунных механизмов защиты [1–2]. Несмотря на то что частота встречаемости ПИДС в среднем составляет 1:10 000 человек, они занимают значительное место в структуре заболеваемости и смертности в развитых странах. Большинство этих состояний проявляется в раннем детском возрасте в виде повышенной склонности к инфекционным заболеваниям. Ранняя диагностика и адекватная терапия позволяют достичь стабильного общего состояния больных при многих формах этих заболеваний.

Дефекты с преимущественным нарушением антителообразования составляют около 70 % всех ПИДС [3]. Врожденная агаммаглобулинемия является типичным и наиболее тяжелым заболеванием такого рода [4–5].

Больные с врожденной агаммаглобулинемией, для которых характерен крайне низкий уровень иммуноглобулина класса G (IgG) в сыворотке крови, нуждаются в пожизненной заместительной терапии препаратами внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) [5–6]. Целью терапии являются минимизация ограничений, обусловленных болезнью, и обеспечение больному возможности вести продуктивную жизнь во взрослом возрасте. С заместительной целью ВВИГ применяют один раз в две-четыре недели, стандартная разовая доза колеблется от 0,1 до 0,4 г/кг массы тела, однако в литературе нет однозначных стандартных подходов к заместительной терапии препаратами ВВИГ для детей с врожденной агаммаглобулинемией [5–7].

В настоящее время моделирование для расчета фармакокинетических процессов активно используется при изучении новых препаратов [8], однако оно направлено на изучение биологических процессов организма. Разработка протоколов лечения основывается на эмпирическом опыте врача. Наиболее перспективными для моделирования процессов длительного лечения являются комбинации статистических и аналитических моделей для описания процессов воздействия препаратов и отклика организма пациента. Достоверные параметры, полученные на основе статистических моделей, могут служить основой для разработки дальнейших аналитических моделей.

Целью исследования являлась разработка рекомендаций по созданию протокола заместительной терапии препаратами ВВИГ у детей с врожденной агаммаглобулинемией. Предлагаемая модель использует методы регрессионного анализа для получения оценок параметров, которые потом применяются для аналитической модели предсказания состояния пациента.

1. Основные проблемы при выборе тактики лечения и постановка задачи

До настоящего времени выбор дозы разового введения d определялся врачом на основании опыта и данных литературы. Временной промежуток τ (следующее посещение врача) между введениями замещающего препарата зависел как от назначения врача, так и от возможностей пациента появиться в назначенное время. Снижение уровня IgG ниже допустимого приводит к росту заболеваемости пациентов и увеличению расходов на лечение сопут-

ствующих заболеваний. Во время инфекционных осложнений уровень IgG может снижаться быстрее за счет более высокой скорости выведения из организма, что влечет за собой необходимость увеличения доз ВВИГ и повышение риска осложнений. Поэтому разработка протокола заместительной терапии (стандартизированного лечения) является актуальной задачей иммунологии.

1.1. Описательная постановка задачи

Требуется определить дозу $d \leq d_{\max}$ (в граммах на килограмм веса) и периодичность введения препарата τ (в неделях) для обеспечения уровня параметра IgG (в граммах на литр) в сыворотке крови пациента не ниже определенного порогового значения IgG_{\min} на протяжении длительного времени. Необходимость поддержания хотя бы минимального уровня IgG_{\min} связана с повышением заболеваемости ребенка при значениях IgG ниже минимального. Препарат со временем выводится из организма, период полувыведения составляет 21–28 дней. Лечение разбивается на две фазы: I фаза – достижение минимального уровня IgG_{\min} с нуля в начале лечения, II фаза – поддержание уровня IgG не ниже минимального.

1.2. Математическая постановка задачи

I фаза: считается, что в момент времени $t_0 = 0$ (начало лечения) значение параметра $IgG = IgG_0 = 0$. Воздействие параметра (доза препарата) $d = d_0$ дискретно и осуществляется в момент времени t_0 . В момент времени $t_1 = t_0 + \tau_1$ параметр IgG примет значение $IgG_1 = f(IgG_0, d_0, \tau_1)$. Следующее воздействие в момент времени t_1 $d = d_1$ приведет к значению $IgG_2 = f(IgG_1, d_1, \tau_2)$ в момент времени $t_2 = t_1 + \tau_2$ и т. д. В момент времени $t_{i+1} = t_i + \tau_{i+1}$ параметр IgG примет значение $IgG_{i+1} = f(IgG_i, d_i, \tau_{i+1})$ для $i = 1, \dots, n$ (рис. 1).

Необходимо найти такие значения d_i , $i = 0, \dots, n-1$, и τ_i , $i = 1, \dots, n$, чтобы $IgG_i \geq IgG_{\min}$, $i = 1, \dots, n$, при $d_i \leq d_{\max}$, $i = 0, \dots, n-1$, и $\frac{1}{t_n} \sum_{i=0}^{n-1} d_i \rightarrow \min$.

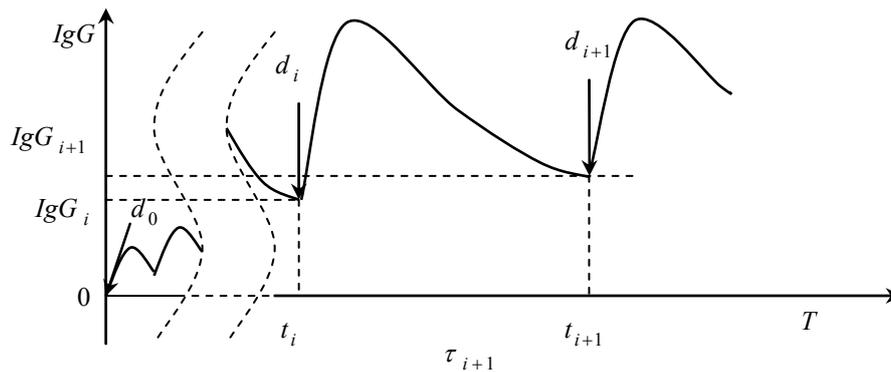


Рис. 1. Схема изменения во времени уровня параметра IgG в организме при заместительной терапии

II фаза: если полагать, что $\tau_1 = \tau_2 = \dots = \tau_n = \tau$ и $d_0 = d_1 = \dots = d_{n-1} = d$, т. е. значения параметров τ и d постоянны и не зависят от времени, решение задачи поддержания постоянного уровня параметра IgG может быть получено в аналитическом виде для уравнения

$$IgG_{\min} = f(IgG_{\min}, d, \tau) \quad (1)$$

с ограничением $d \leq d_{\max}$.

2. Экспериментальные данные и их обработка

Для изучения вида функции $f(\bullet)$ и ее свойств были использованы ретроспективные данные введения ВВИГ пациентам с врожденной агаммаглобулинемией, находящимся на лечении в РНПЦДОГ. Для семи пациентов получено 108 измерений (табл. 1). Исходные данные обрабатывались с помощью статистического регрессионного анализа.

Таблица 1

Исходные данные для анализа

Номер введения	Значение IgG_i до введения, г/л	Доза d_i , г/кг	Длительность промежутка времени τ_{i+1} , недели	Значение IgG_{i+1} после промежутка времени τ_{i+1} , г/л
1	2,54	0,2	6	1,48
2	1,48	0,4	5	2,39
...
107	4,94	0,2	6	3,90
108	3,90	0,2	3	4,45
Мин. значения	1,03	0,1	1	1,56
Макс. значения	7,23	0,5	6	7,43

Выявлено, что параметр IgG распределен нормально (критерий Шапиро – Франсия не показал отклонения от нормальности), автокорреляция последовательных значений IgG для каждого из пациентов в процессе введения препарата отсутствует (критерий Льюнга – Бокса [9]). Таким образом, каждая строка таблицы может рассматриваться как отдельное независимое наблюдение, взятое из нормального распределения.

При исследовании поведения параметра IgG было предложено использовать линейную регрессию [10] для построения зависимости уровня IgG_{i+1} от значения IgG_i , времени τ и дозы d :

$$IgG_{i+1} = const + a \times IgG_i + b \times d + c \times \tau + \varepsilon, \tag{2}$$

где a, b, c – коэффициенты регрессии; $\varepsilon \sim N(0, \sigma^2)$ – случайная ошибка.

Основные характеристики полученной модели:

- коэффициент множественной корреляции линейной регрессионной модели $R^2 = 0,71$;
- значимость линейной регрессии определялась по F -критерию ($p < 0,00001$) ;
- ошибка распределена нормально;
- критерий Дарбина – Уотсона не выявил корреляции остатков [10];
- оценки параметров, их 95%-е доверительные интервалы и уровень значимости приведены в табл. 2.

Таблица 2

Оценки параметров линейной регрессии

Наименование параметра	Точная оценка параметра	95%-й доверительный интервал параметра		p
		нижний	верхний	
$const$	1,77	0,973	2,576	0,00003
IgG	$\hat{a} = 0,68$	0,567	0,792	<0,00001
d	$\hat{b} = 2,55$	0,976	4,120	0,00171
τ	$\hat{c} = -0,34$	-0,450	-0,220	<0,00001

3. Модель I фазы лечения

Для I фазы лечения на основе полученных статистических оценок параметров построена модель динамики изменений средних значений IgG (рис. 2), которая рассчитывалась с учетом формулы (2). Обозначим $Q = \hat{b} \times d + \hat{c} \times \tau + const$, тогда

$$IgG_0 = 0; \quad IgG_1 = Q; \quad IgG_2 = \hat{a} \times Q + Q; \quad IgG_3 = \hat{a}^2 \times Q + \hat{a} \times Q + Q; \quad \dots; \quad IgG_i = \sum_{k=1}^i \hat{a}^{k-1} Q.$$

Таким образом, формула для расчета параметра IgG при i -м введении препарата может быть получена как сумма первых i членов ряда геометрической прогрессии

$$IgG_i = \frac{Q(\hat{a}^i - 1)}{(\hat{a} - 1)}. \quad (3)$$

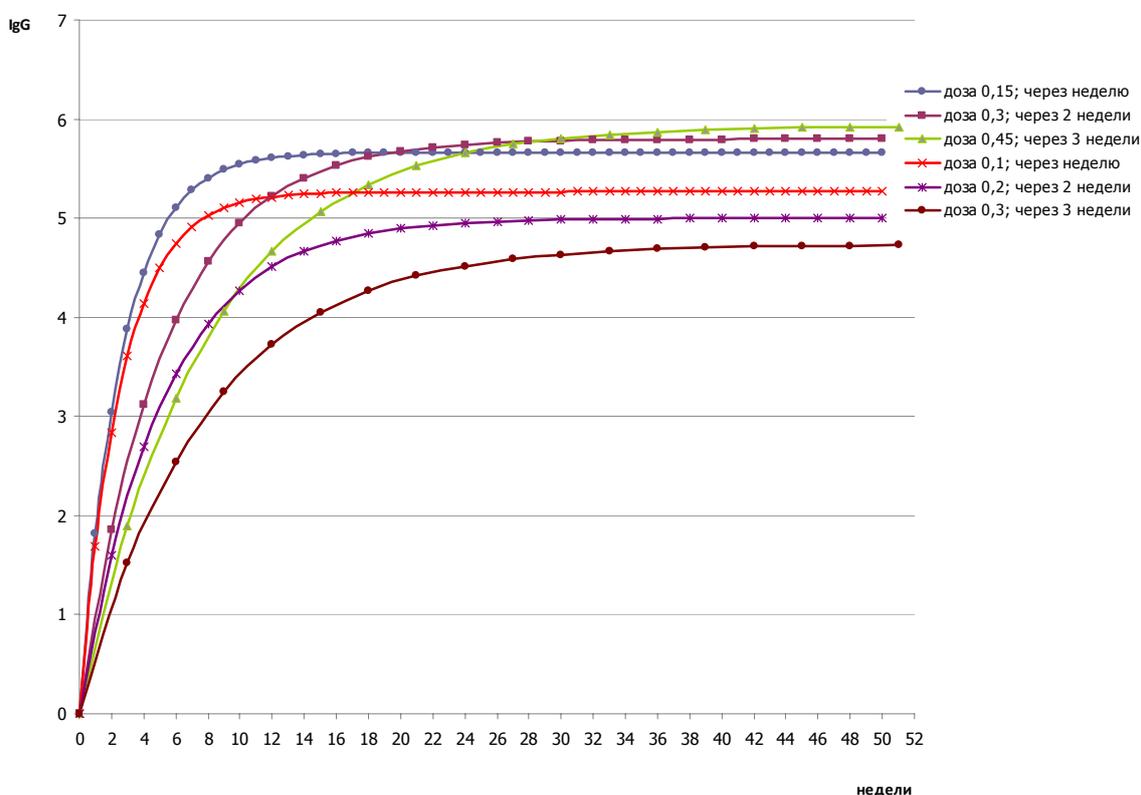


Рис. 2. Динамика поведения средних параметра IgG в зависимости от дозы d и периодичности τ при лечении на основании экспериментальных данных

Для I фазы лечения экспериментальные расчеты по формуле (3) показали (рис. 2), что при постоянном отношении d/τ тактика введения частых малых доз позволяет быстрее достигать нужного уровня $IgG \geq IgG_{\min}$. Однако надо иметь в виду, что при достижении необходимого уровня IgG пациенту и врачу удобнее снизить количество визитов.

Поскольку лечение данного заболевания перманентное, интерес представляет не только достижение уровня $IgG \geq IgG_{\min}$ (I фаза лечения), но и поддержание устойчивого уровня параметра IgG не ниже IgG_{\min} при систематическом длительном лечении (II фаза лечения).

4. Модель II фазы лечения

Для построения модели II фазы лечения по результатам анализа проведен расчет достигаемого среднего уровня параметра IgG через год ($t_n = 52$) с момента начала лечения ($IgG_0 = 0, t = 0$) (табл. 3). Для врача это означает, что при постоянной дозе препарата и постоянной периодичности будет обеспечиваться определенный средний уровень параметра IgG у пациента.

Таблица 3

Расчет достигаемого среднего уровня параметра IgG при систематическом лечении, г/л

Временной промежуток τ , недели	Доза d , г/кг							
	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8
1	5,3	6,1	6,9	7,7	8,5	9,2	10,0	10,8
2	4,2	5,0	5,8	6,6	7,4	8,2	9,0	9,8
3	3,1	3,9	4,7	5,5	6,3	7,1	7,9	8,7
4	2,1	2,9	3,6	4,4	5,2	6,0	6,8	7,6
5	1,0	1,8	2,6	3,3	4,1	4,9	5,7	6,5
6	0,0	0,7	1,5	2,3	3,0	3,8	4,6	5,3
7	0,0	0,0	0,5	1,2	2,0	2,7	3,5	4,2
8	0,0	0,0	0,0	0,2	0,9	1,7	2,4	3,1

Связь между интервалом времени τ следующего посещения, дозой d и минимально допустимым значением IgG_{\min} может быть получена из уравнения (1) с учетом линейной модели (2) как $IgG_{\min} = \hat{a} \times IgG_{\min} + \hat{b} \times d + \hat{c} \times \tau + const$, откуда

$$\tau = \frac{1}{\hat{c}} \left((1 - \hat{a}) \times IgG_{\min} - \hat{b} \times d - const \right). \tag{4}$$

Это означает, что при фиксированной дозе d и заданном минимальном значении параметра IgG_{\min} можно определять промежуток времени между введениями препарата без опасений за состояние пациента.

Принимая во внимание, что использовалась статистическая модель, IgG_{\min} должно определяться не как ожидаемое среднее, а как нижнее значение 95%-го доверительного интервала ожидаемого значения. Для практических целей это означает, что врач при введении некоторой дозы препарата d пациенту будет уверен, что в течение некоторого срока τ параметр IgG не опустится ниже допустимого уровня IgG_{\min} с вероятностью 0,95. Расчеты приведены в табл. 4.

Таблица 4

Минимальный достигаемый уровень через год после начала лечения, г/л

Временной промежуток τ , недели	Доза d , г/кг							
	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8
1	3,9	4,7	5,5	6,2	6,9	7,6	8,3	8,9
2	2,8	3,6	4,4	5,2	5,9	6,6	7,3	8,0
3	1,7	2,6	3,4	4,1	4,9	6,0	6,3	7,0
4	0,7	1,5	2,3	3,0	3,8	4,6	5,3	6,0
5	0,0	0,4	1,3	2,0	2,8	3,5	4,2	4,9
6	0,0	0,0	0,1	1,0	1,7	2,4	3,2	3,8
7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	1,3	2,1	2,7
8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	1,0	1,7

Также проведен расчет введения дозы и промежутка следующего введения для систематического лечения (когда текущий уровень $IgG \geq IgG_{\min}$) по формуле (4) (табл. 5). Например, если принято $IgG_{\min} = 4$, а текущее контрольное измерение $IgG \geq 4$, то при введении дозы 0,3 г/кг следующий контроль состояния пациента должен быть осуществлен не позднее 3,7 недель (25–26 дней с момента введения дозы 0,3 г/кг).

Таблица 5
Зависимость времени следующего посещения
от дозы и IgG_{\min} при систематическом лечении, недели

Доза, г/кг	IgG_{\min} , г/л				
	3	3,5	4	4,5	5
0,1	3,1	2,7	2,2	1,7	1,3
0,2	3,9	3,4	2,9	2,5	2,0
0,3	4,6	4,2	3,7	3,2	2,8
0,4	5,4	4,9	4,4	4,0	3,5
0,5	6,1	5,7	5,2	4,7	4,3
0,6	6,9	6,4	5,9	5,5	5,0

5. Сравнение результатов полученных моделей с контрольной группой и с другими исследованиями

В контрольной группе пациентов РНПЦДОГ проведены 16 наблюдений, рассчитаны прогнозные значения и 95%-й доверительный интервал (табл. 6).

Таблица 6
Результаты контрольных наблюдений и предсказанные значения

IgG_i , г/л	Доза d_i , г/кг	Длительность промежутка времени τ_{i+1} , недели	Значение IgG_{i+1} после промежутка времени τ_{i+1}	Предсказанное значение	Нижняя граница 95%-го доверительного интервала	Верхняя граница 95%-го доверительного интервала
3,71	0,27	5,1	3,47	3,3	1,9	4,6
3,47	0,28	4,1	3,71	3,5	2,1	4,8
3,71	0,28	3,7	3,5	3,8	2,4	5,1
3,5	0,37	3,1	5,07	4,1	2,7	5,4
5,07	0,25	4,0	4,05	4,5	3,1	5,9
1,61	0,23	3,0	1,84	2,4	1,1	3,8
1,84	0,31	4,3	2,8	2,4	1,0	3,8
2,8	0,31	5,7	1,35	2,6	1,2	3,9
1,82	0,2	1,0	3,65	3,2	1,8	4,6
3,65	0,2	3,0	3,86	3,8	2,4	5,1
3,86	0,2	8,0	2,31	2,2	0,7	3,7
2,31	0,3	7,0	2,36	1,8	0,3	3,2
2,36	0,2	3,6	2,74	2,7	1,3	4,1
2,74	0,2	5,1	2,61	2,4	1,0	3,8
2,61	0,2	4,1	3,3	2,7	1,3	4,1
3,3	0,19	4,9	2,63	2,9	1,5	4,2

В работе [11, табл. 4] приведены данные о среднем уровне IgG после терапевтического воздействия постоянными дозами с регулярным введением в течение девяти месяцев (дозы 0,4

и 0,8 г/кг при частоте раз в 18 дней в среднем). Полученные в статье экспериментальные данные по параметру IgG (для дозы 0,4 г/кг среднее $IgG=6,6$, стандартная ошибка $SD=1,6$; для дозы 0,8 г/кг $IgG=9,4$, $SD=2,7$) не противоречат полученным расчетным данным: для дозы $d=0,4$ при $\tau=2,5$ $IgG=6,1$ (95%-й доверительный интервал $4,7\div 7,5$), для дозы $d=0,8$ при $\tau=2,5$ $IgG=9,2$ (95%-й доверительный интервал $7,4\div 11,0$).

6. Практические рекомендации для разработки протокола заместительной терапии

Для того чтобы пациент вел полноценную социальную жизнь (контактировал со сверстниками, посещал детский коллектив и т. д.), минимальный уровень IgG_{min} , обеспечивающий защиту организма от инфекционных агентов, должен быть 4,5 г/л, средний – 6,0 г/л [6, 12]. Однако при минимизации контактов (домашнее воспитание, обучение на дому, непосещение сверстников и общественных мероприятий и т. д.) минимальный безопасный уровень IgG в сыворотке крови может быть 3,0 г/л, средний – 4,0 г/л.

Для пациентов, у которых уровень IgG в крови находится ниже IgG_{min} , рекомендуется тактика еженедельного введения малых доз для более быстрого выхода на устойчивое приемлемое среднее значение IgG .

После достижения приемлемого уровня IgG в сыворотке крови тактика введения доз может измениться в сторону более редкого посещения врача при введении бóльших доз.

Индивидуализация лечения может проводиться путем выбора своего значения IgG_{min} для каждого из пациентов в зависимости от его образа жизни, состояния и пр. (см. табл. 5).

В помощь врачу рассчитаны таблицы ожидаемого среднего значения параметра IgG в зависимости от текущего фактического значения IgG , предполагаемой дозы и предполагаемого промежутка времени до следующего посещения врача пациентом (табл. 7).

Таблица 7

Ожидаемое значение параметра IgG при различных сроках следующего посещения при различных текущих значениях IgG , г/л

Текущий уровень IgG , г/л	Доза ВВИГ 0,2 г/кг				
	1 неделя	2 недели	3 недели	4 недели	5 недель
1,0	2,6	2,3	1,9	1,6	1,3
1,5	3,0	2,6	2,3	1,9	1,6
2,0	3,3	3,0	2,6	2,3	1,9
2,5	3,6	3,3	3,0	2,6	2,3
3,0	4,0	3,6	3,3	3,0	2,6
3,5	4,3	4,0	3,6	3,3	3,0
4,0	4,7	4,3	4,0	3,6	3,3
4,5	5,0	4,7	4,3	4,0	3,6
5,0	5,3	5,0	4,7	4,3	4,0
5,5	5,7	5,3	5,0	4,7	4,3
6,0	6,0	5,7	5,3	5,0	4,7
6,5	6,4	6,0	5,7	5,3	5,0
7,0	6,7	6,4	6,0	5,7	5,3
7,5	7,0	6,7	6,4	6,0	5,7
8,0	7,4	7,0	6,7	6,4	6,0

Заключение

Использование математических моделей позволило проанализировать особенности заместительной терапии ВВИГ для пациентов с врожденной агаммаглобулинемией.

На основе результатов анализа по предложенной модели разработан протокол лечения, который внедрен в работу РНПЦДОГ и гематологических отделений детских областных клинических больниц.

Лечение по протоколу детей с врожденной агаммаглобулинемией позволит снизить количество осложнений болезни и в конечном итоге вероятность инвалидизации детей, а также повысить качество их жизни.

Авторы выражают благодарность доктору физико-математических наук Борису Андреевичу Залесскому за консультации по статистическим методам анализа.

Список литературы

1. Primary immunodeficiency diseases. Report of IUIS scientific committee. International Union of Immunological Societies. Clin. Exp. Immunol. – 1999. – Vol. 118 (Suppl. 1). – P. 1–28.
2. Резник, И.Б. Иммунодефицитные состояния генетической природы: новый взгляд на проблему / И.Б. Резник // Русский мед. журнал. – 1998. – № 9. – С. 3–10.
3. Ballou, M. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency / M. Ballou // J. Allergy Clin. Immunol. – 2002. – Vol. 109. – P. 581–591.
4. Champi, C. Primary immunodeficiency disorders in children: prompt diagnosis can lead to lifesaving treatment / C. Champi // J. Pediatr Health Care. – 2002. – Vol. 16. – P. 16–21.
5. Sorensen, R.U. Antibody deficiency syndromes / R.U. Sorensen, C. Moore // Pediatr. Clin. North Am. – 2000. – Vol. 47. – P. 1225–1252.
6. Sacher, R.A. Safety and tolerability considerations with IGIV use / R.A. Sacher // IGIV therapy: clinical and pharmaceutical considerations for 2006. Symp. News Reporter, 2006, February. – Oxford University Press, 1999. – P. 1–28.
7. Аверченков, В.И. Внутривенные иммуноглобулины: механизм действия и возможности клинического применения / В.И. Аверченков, И.С. Палагин // Клиническая микробиологическая антимикробная химиотерапия. – 2004. – № 3. – С. 273–281.
8. Косарев, В.В. Клиническая фармакология / В.В. Косарев, В.С. Лотков, С.А. Бабанов. – Ростов : Феникс, 2008. – 349 с.
9. Эконометрия / В.И. Суслов [и др.]. – Новосибирск : СО РАН, 2005. – 744 с.
10. Дрейпер, Н. Прикладной регрессионный анализ. В 2-х кн. Кн. 1 / Н. Дрейпер, Г. Смит. – М. : Финансы и статистика, 1986. – 366 с.
11. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia / H.W. Eljkhout [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2001. – Vol. 135. – P. 165–174.
12. Lemieux, R.C. Therapeutic intravenous immunoglobulins : review / R.C. Lemieux, R. Bazin, S. Neron // Mol. Immunol. – 2005. – Vol. 42. – P. 839–887.

Поступила 15.02.2011

¹Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси,
Минск, Сурганова, 6
e-mail: krasko@newman.bas-net.by

²Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии,
Минский р-н, пос. Лесное-2
e-mail: druglova@mail.ru

O.V. Krasko, T.A. Uglova, S.N. Aleshkevich

**A MODEL OF THERAPY FOR CHILDREN
WITH CONGENITAL AGAMMAGLOBULINEMIA**

A model of therapy for patients with congenital agammaglobulinemia is suggested based on the data presented by the Belarusian Research Center for Pediatric Oncology and Hematology. Recommendations for the therapy protocol are developed based on the results of data analysis.