

Мартусевич А.К., Галова Е.А., Поповичева А.Н.

Математическое моделирование в изучении патогенеза вирусного гепатита у детей

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 603950, Нижний Новгород, Россия

Цель работы — сформировать математическую модель вирусных гепатитов на основании структурного моделирования, дискриминантного и факторного анализов лабораторных параметров пациентов.

Материалы и методы. В массив данных были включены данные комплексного лабораторного обследования 109 детей с вирусными гепатитами В и С (33 параметра).

Результаты. Выявлены 7 основных факторов патогенеза вирусного гепатита у детей, преимущественно отражающих выраженность эндогенной интоксикации и нарушений белкового обмена, а также определена модификация режима функционирования ферментов и надмолекулярных мультиэнзимных комплексов в условиях прогрессирования первых двух компонентов.

Заключение. Выделенные факторы патогенеза вирусного гепатита у детей способны отражать развивающуюся в процессе формирования патологии эндогенную интоксикацию, состояние ферментных систем детоксикации и формирующиеся в дальнейшем фибротические изменения в печени.

Ключевые слова: вирусные гепатиты; математическое моделирование; фиброз; эндогенная интоксикация

Для цитирования: Мартусевич А.К., Галова Е.А., Поповичева А.Н. Математическое моделирование в изучении патогенеза вирусного гепатита у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(1): 28–31. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-1-28-31>

Для корреспонденции: *Поповичева Александра Николаевна*, мл. науч. сотр. лаб. медицинской биофизики Университетской клиники ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, alexandra.popovichus@yandex.ru

Участие авторов: Мартусевич А.К., Галова Е.А., Поповичева А.Н. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех её частей.

Финансирование: авторы статьи подтверждают отсутствие финансовой поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 14.01.2022
Принята к печати 17.02.2022
Опубликована 15.03.2022

Andrey K. Martusevich, Elena A. Galova, Aleksandra N. Popovicheva

Mathematical modelling in the study of the pathogenesis of viral hepatitis in children

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation

The aim of the work is to form a mathematical model of viral hepatitis based on structural modelling, discriminant and factorial analysis of laboratory parameters of patients.

Materials and methods. The data array included the results of a comprehensive laboratory testing of 109 children with viral hepatitis B and C (33 parameters).

Results. Seven main factors in the pathogenesis of viral hepatitis in children reflect the severity of endogenous intoxication and disorders of protein metabolism, modification of the mode of functioning of enzymes, and supramolecular multi-enzyme complexes in conditions of progression of the first two components.

Conclusion. The identified factors of the pathogenesis of viral hepatitis may reflect the endogenous intoxication during disease progression, the state of detoxification enzyme systems, and the further fibrotic changes in the liver.

Keywords: viral hepatitis; mathematical modeling; fibrosis; endogenous intoxication

For citation: Martusevich A.K., Galova E.A., Popovicheva A.N. Mathematical modelling in the study of the pathogenesis of viral hepatitis in children. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal, Russian Journal)*. 2022; 25(1): 28-31. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-1-28-31>

For correspondence: *Aleksandra N. Popovicheva*, junior researcher, Laboratory of medical biophysics of the University Clinic, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation, alexandra.popovichus@yandex.ru

Contribution: Martusevich A.K. — the concept and design of the study, the collection and processing of material, writing the text; Galova E.A. — providing material for research; Korkotashvili L.V. — carrying out mathematical modeling; Popovicheva A.N. — editing the text of the article. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Informed consent: informed consent was received from the patients parents for the publication of a description of the clinical case.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors:

Martusevich A.K., <https://orcid.org/0000-0002-0818-5316>

Galova E.A., <https://orcid.org/0000-0002-9574-2933>

Popovicheva A.N., <https://orcid.org/0000-0002-3717-2186>

Received: January 14, 2022

Accepted: February 17, 2022

Published: March 15, 2022

Введение

Формирование системной патологии сопровождается адекватными и значимыми для растущего организма изменениями метаболизма. Не являются исключением и вирусные гепатиты (ВГ) у детей, при которых, кроме лабораторного детектирования вирусемии и титра специфических антител, характерны многочисленные разнонаправленные сдвиги метаболизма крови [1–4]. Однако системный анализ ВГ проводится недостаточно, несмотря на значимость этих данных для разработки новых диагностических алгоритмов оценки степени тяжести поражений печени, наличия фибротических изменений в ней и т.п. [5].

Математические модели позволяют сопоставить сдвиги клинических и/или лабораторных показателей и необходимые характеристики изучаемого патологического состояния [6–10]. Системный анализ этих параметров для ВГ практически отсутствует, несмотря на ценность этих данных для разработки новых диагностических алгоритмов оценки степени тяжести поражений печени, наличия фибротических изменений в ней и др. [4–6]. Следует подчеркнуть, что такое персонализированное моделирование может позволить избежать необходимости выполнения пункции печени — процедуры, потенциально сопряжённой с различными осложнениями [11–15].

Целью работы явилось формирование математической модели ВГ у детей на основании структурного моделирования, дискриминантного и факторного анализов лабораторных параметров пациентов.

Материалы и методы

В массив данных были включены данные комплексного лабораторного обследования 109 детей с ВГ типов В и С (средний возраст 12,5 года). У каждого пациента оценивали 33 параметра, в том числе уровень основных диагностических показателей крови и мочи, с использованием автоматического биохимического анализатора «Fuguo-CA 180». Проведение исследований было одобрено независимым локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России. Последовательно проводили факторный и дискриминантный анализ сформированного массива данных [6, 15, 16]. С помощью факторного анализа уточняли патогенетические особенности заболевания и развития фиброза печени через изменения лабораторных показателей крови, выделяя основные действующие в этих случаях факторы [8, 17]. Использовали метод максимального правдоподобия, а также варимакс-вращение с Кайзер-нормализацией [7, 18, 19].

В основу непосредственной оценки результатов дискриминантного анализа легли стандартизированные коэффициенты канонических дискриминантных функций, указывающие на вклад каждого значимого параметра в зависимый показатель, а также данные структурной ма-

трицы, характеризующие модуль и направленность корреляции каждого лабораторного критерия с зависимой переменной [5, 15–18]. Основными зависимыми параметрами считали диагноз (наличие ВГ типа В или С) [2, 3, 15–21] и наличие фиброза печени [6, 11, 12, 18].

Расчёты проводили с использованием программы «SPSS 16.0» («StatSoft»).

Результаты

На первом этапе работы проводили факторный анализ лабораторных данных при ВГ. Факторизация позволила выделить 7 основных факторов (табл. 1), в которые входят оцениваемые параметры, с учётом расчёта их нагрузок. Фактор 1 содержит значение отношения активности обратной реакции альдегиддегидрогеназы (АДГ) и альдегиддегидрогеназы, а также уровень молекул средней массы в эритроцитах и трактуется нами как влияние последних на регуляцию функционирования указанного мультиэнзимного комплекса, участвующего в утилизации ацетальдегида. Фактор 2 относится к нарушениям белкового метаболизма и включает динамику концентраций коллагена, гиалуроновой кислоты, α_2 -макроглобулина и олигопептидов в крови, а также уровень продуктов дегградации коллагена в моче.

С фактором 1 связан фактор 3 — модуляция данного комплекса олигопептидами, плазменная концентрация которых зависит и от их ренального выделения. Сопряжённость каталитических свойств АДГ и рассматриваемого комплекса с уровнем субстратов эндогенной интоксикации (молекулы средней массы, олигопептиды) демонстрирует фактор 4, что косвенно свидетельствует о модификации метаболизма ацетальдегида в условиях ВГ-ассоциированной эндотоксемии. Интересно, что самостоятельное значение в механизмах развития ВГ вирусной этиологии принадлежит обратной реакции АДГ, выделяющейся в отдельный фактор 5, что может быть связано с дополнительной стимуляцией интоксикации вновь синтезируемым ацетальдегидом.

Интоксикационный каскад иллюстрируют факторы 6 и 7, указывающие на взаимосвязь метаболизма олигопептидов и индекса интоксикации, а также интегративные критерии формирования эндогенной интоксикации (коэффициент смещения спектра плазмы) с близкими модулями факторных нагрузок: для коэффициента К — 0,276; эритроцитарной и плазменной концентрациями молекул средней массы — 0,451 и 0,292 соответственно; уровня олигопептидов в эритроцитах и в моче — 0,393 и 0,212.

На втором этапе уже с применением дискриминантного анализа было уточнена связь сдвигов лабораторных показателей с наличием фиброза печени (табл. 2).

Выявлено, что фибротические изменения печени сопряжены со сдвигами активности АДГ в прямой и обратной реакциях, аргиназы, аланинаминотрансферазы,

Таблица 1/ Table 1

Результаты факторного анализа лабораторных показателей
 Results of factorial analysis of laboratory parameters

| Параметр Parameter | Фактор Factor | | | | | | |
|---|------------------|--------|---------|---------|--------|---------|---------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Коллаген Collagen | -0.018 | 0.145* | 0.043 | 0.126 | -0.045 | 0.020 | -0.002 |
| Гиалуроновая кислота Hyaluronic acid | -0.003 | 0.168* | -0.011 | -0.014 | -0.039 | 0.015 | 0.123 |
| Продукты деградации коллагена в моче Collagen degradation products in urine | -0.008 | 0.581* | 0.018 | -0.074 | -0.107 | 0.030 | 0.014 |
| α_2 -Макроглобулин α_2 -Macroglobulin | -0.002 | 0.181* | 0.024 | -0.019 | -0.028 | -0.011 | 0.005 |
| АДГ ADG | | | | | | | |
| прямая реакция direct | -0.004 | -0.013 | 0.109 | 0.358* | -0.023 | -0.033 | 0.130 |
| обратная реакция reverse | 0.023 | 0.016 | -0.110 | 0.310* | 1.018* | 0.010 | 0.054 |
| АДГ обратная реакция/альдегиддегидрогеназа ADG reverse/aldehydedehydrogenase | 0.318* | 0.016 | -0.132* | -0.488* | 0.101 | 0.067 | -0.276* |
| Молекулы средней массы Medium mass molecules | | | | | | | |
| в эритроцитах in erythrocytes | 0.516* | -0.044 | 0.017 | 0.261* | 0.079 | -0.032 | 0.451* |
| в плазме in plasma | 0.050 | 0.038 | 0.004 | -0.034 | -0.020 | 0.091 | 0.292* |
| Олигопептиды Oligopeptides | | | | | | | |
| в эритроцитах in erythrocytes | 0.085 | 0.143* | 0.499* | 0.137* | -0.002 | 0.251* | -0.422* |
| в моче in urine | -0.099 | -0.011 | 0.562* | -0.302* | 0.107 | -0.158* | 0.393* |
| Коэффициент смещения спектра плазмы Plasma spectrum shift factor | -0.001 | 0.030 | 0.004 | 0.011 | -0.013 | 0.003 | 0.212* |
| Индекс интоксикации Index of intoxication | 0.014 | -0.089 | -0.082 | -0.096 | -0.136 | 0.783* | 0.077 |

Примечание. *Значимые факторные нагрузки.

Note. * Significant factor loads.

Таблица 2/ Table 2

Изменения корреляций лабораторных показателей у больных с фиброзом печени
 Changes in correlations of laboratory parameters in patients with liver fibrosis

| Параметр Parameter | Коэффициент корреляции Correlation coefficient |
|---|---|
| Активность АДГ в прямой реакции ADG activity in the forward reaction | 0.451* |
| Уровень коллагена Collagen level | 0.364* |
| Молекулы средней массы в моче Medium mass molecules in urine | 0.363* |
| АДГ обратная реакция ADG reverse reaction | 0.327* |
| Коэффициент степени эндогенной интоксикации The coefficient of the degree of endogenous intoxication | 0.246 |
| Аргиназа Arginase | 0.228 |
| Олигопептиды в моче Oligopeptides in urine | 0.182 |
| Аланинаминотрансфераза Alanine aminotransferase | 0.168 |

Примечание. Указаны значения коэффициента корреляции по модулю; приведённые корреляции статистически значимы, $p < 0,05$; *корреляции средней силы.

Note. The values of correlation coefficients are presented by module. The given correlations are statistically significant, $p < 0.05$; * average power correlations.

плазменной концентрацией коллагена, уровнями молекул средней массы и олигопептидов в моче, а также коэффициентом степени эндогенной интоксикации.

Таким образом, применение дискриминантного анализа позволило установить лабораторные параметры, имеющие наибольшую диагностическую ценность при верификации метаболических сдвигов, ассоциированных с формированием фибротических изменений печени.

Заключение

Применение математического моделирования позволяет с системных позиций оценить степень участия метаболических нарушений в механизмах формирования ВГ у детей, а также уточнить диагностическую значимость широкого спектра лабораторных данных для беспункционной верификации фибротических изменений в печени. Установлено патогенетическое значение 7 ведущих факторов патогенеза ВГ, преимущественно отображающих выраженность эндогенной интоксикации и нарушений белкового обмена. Выявлена модификация режима функционирования ферментов и надмолекулярных мультиэнзимных комплексов в условиях прогрессирования первых двух компонентов. С клинических позиций, выделенные факторы патогенеза ВГ у детей способны отражать развивающуюся при формировании патологии эндогенную интоксикацию, состояние ферментных систем детоксикации и формирующиеся в дальнейшем фибротические изменения в печени.

Литература/References

1. Aston P.J. A new model for the dynamics of hepatitis C infection: derivation, analysis and implications. *Viruses*. 2018; 10(4): 195. <https://doi.org/10.3390/v10040195>
2. Scheel T.K.H., Rice C.M. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nat Med*. 2013; 19: 837–49. <https://doi.org/10.1038/nm.3248>
3. Shin E.C., Han J.W., Kang W., Kato T., Kim S.J., Zhong J., et al. The beginning of ending hepatitis C virus: A summary of the 26th international symposium on hepatitis C virus and related viruses. *Viruses*. 2020; 12(3): 302. <https://doi.org/10.3390/v12030302>
4. Stanaway J.D., Flaxman A.D., Naghavi M., Fitzmaurice C., Vos T., Abubakar I., et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2016; 388: 1081–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30579-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30579-7)
5. Klasse P.J. Molecular determinants of the ratio of inert to infectious virus particles. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015; 129: 285–326. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2014.10.012>
6. Pradeep K.S., Medhi S., Asim M., Das B.C., Gondal R., Kar P. Evaluation of adefovir & lamivudine in chronic hepatitis B: correlation with HBV viral kinetic, hepatic-necro inflammation & fibrosis. *Indian J Med Res*. 2011; 133(1): 50–6.
7. Hao W., Komar H.M., Hart P.A., Conwell D.L., Lesinski G.B., Friedman A. Mathematical model of chronic pancreatitis. *PNAS*. 2017; 114(19): 5011–6. <https://doi.org/10.1073/pnas.1620264114>
8. Kim Y., Lawler S., Nowicki M.O., Chiocca E.A., Friedman A. A mathematical model for pattern formation of glioma cells outside the tumor spheroid core. *J Theor Biol*. 2009; 260(3): 359–71. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2009.06.025>
9. Siewe N., Yakubu A.A., Satoskar A.R., Friedman A. Immune response to infection by leishmania: A mathematical model. *Mathematical Biosciences*. 2016; 276: 28–43. <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2016.02>
10. Siewe N., Yakubu A.A., Satoskar A.R., Friedman A. Granuloma formation in leishmaniasis: A Mathematical model. *J Theor Biol*. 2017; 412: 48–60. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2016.10.004>
11. Friedman A., Hao W. Mathematical Modeling of Liver Fibrosis. *Mat Biosc Eng*. 2017; 14(1): 143–64. <https://doi.org/10.3934/mbe.2017010>
12. Friedman A., Siewe N. Chronic hepatitis B virus and liver fibrosis: A mathematical model. *PLoS One*. 2018; 13(4): e0195037. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195037>
13. Graw F., Perelson A.S. Modeling Viral Spread. *Annu Rev Virol*. 2016; 3: 555–72. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-110615-042249>
14. Hao W., Rovin B.H., Friedman A. Mathematical model of renal interstitial fibrosis. *Proc Natl Acad Sci*. 2014; 111(39): 14193–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.1413970111>
15. Zhao S., Su Z., Lu Y. A mathematical model of hepatitis B virus transmission and its application for vaccination strategy in China. *Int J Epidemiol*. 2000; 29(4): 744–52. <https://doi.org/10.1093/ije/29.4.744>
16. Kalemera M., Mincheva D., Grove J., Illingworth C.J.R. Building a mechanistic mathematical model of hepatitis C virus entry. *PLoS Comput Biol*. 2019; 15(3): e1006905. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006905>
17. Kamyad A.V., Akbari R., Heydari A.A., Heydari A. Mathematical modeling of transmission dynamics and optimal control of vaccination and treatment for hepatitis B virus. *Comp Math Methods Med*. 2014. 475451; 2014: 1–15. <https://doi.org/10.1155/2014/475451>
18. Ciupe S.M., Ribiero R.M., Nelson P.W., Perelson A.S. Modeling the mechanisms of acute hepatitis B virus infection. *J Theor Biol*. 2007; 247: 23–35. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2007.02.017>
19. Padmanabhan P., Dixit N.M. Mathematical model of viral kinetics in vitro estimates the number of E2-CD81 complexes necessary for hepatitis C virus entry. *PLoS Comput Biol*. 2011; 7: e1002307. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002307>
20. Aunins T.R., Marsh K.A., Subramanya G., Uprichard S.L., Perelson A.S., Chatterjee A. Intracellular hepatitis C virus modeling predicts infection dynamics and viral protein mechanisms. *J Virol*. 2018; 92(11): e02098–17. <https://doi.org/10.1128/JVI.02098-17>
21. Dixit N.M., Layden-Almer J.E., Layden T.J., Perelson A.S. Modeling how ribavirin improves interferon response rates in hepatitis C virus infection. *Nature*. 2004; 432: 922–4. <https://doi.org/10.1038/nature03153>

Сведения об авторах:

Мартусевич Андрей Кинович, доктор биол. наук, вед. науч. сотр., руководитель лаб., медицинской биофизики Университетской клиники ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, cryst-mart@yandex.ru; **Галова Елена Анатольевна**, канд. мед. наук, зам. директора Университетской клиники по науке, ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, galova75@mail.ru