

УДК: 616.36-002

<https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-3-80-91>

Оригинальная научная статья

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПРИ ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ D

Ю.А. Соловьева*, С.С. Слепцова, Н.В. Борисова, Н.А. Чулакова,
А.В. Потапов, М.А. Михайлова

Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова,
г. Якутск, Россия
md.solo@mail.ru

Аннотация. Вирус гепатита D является ведущей причиной летальных исходов среди всех вирусных гепатитов в регионе: в структуре смертности от вирусных гепатитов наибольшая доля приходится именно на HDV-инфекцию. Поиск предикторов быстрого развития фиброза печени представляется актуальным. Целью данной статьи является создание прогностической модели, позволяющей классифицировать пациентов с хроническим гепатитом D по риску быстрого прогрессирования фиброза (на примере якутской популяции). Исследование включало изучение 130 медицинских карт пациентов, у 57 из которых был диагностирован цирроз печени. Генетический анализ включал исследование полиморфизмов гена *NOS3* методом ПЦР. Логистическая регрессионная модель построена на основе данных о генетических маркерах, уровне глюкозы и тромбиновом времени. Диагностическая точность оценивалась с использованием ROC-анализа. Выявлены независимые предикторы, ассоциированные быстрыми темпами прогрессирования фиброза: полиморфизм rs1799983 гена *NOS3* ассоциирован со снижением вероятности быстрого прогрессирования фиброза в 3,53 (95 % ДИ: 1,21–10,25, $p=0,021$) раза; повышение уровня глюкозы на 1 ммоль/л увеличивает риск быстрого фиброза в 2,06 (95 % ДИ: 1,18–3,60, $p=0,011$) раза; удлинение тромбинового времени на 1 секунду снижает вероятность быстрого фиброза в 1,16 (95 % ДИ: 1,05–1,29, $p=0,005$) раза. Модель продемонстрировала чувствительность 98,2 % и специфичность 85,1 %, прогностическая точность составила 90,8 % с площадью под ROC-кривой 0,820 $\pm$ 0,054 (95 % ДИ: 0,633–0,806). Предложенная модель может быть использована для распределения пациентов с хроническим гепатитом D на группы высокого и низкого риска развития фиброза печени. Полученные результаты подчеркивают важность дальнейших исследований, направленных на изучение генетических факторов в патогенезе фиброза печени.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит D, фиброз печени, цирроз печени, ген *NOS3*, полиморфизм, прогностическая модель, логистическая регрессия, ROC-анализ, Республика Саха (Якутия), якутская популяция

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Для цитирования: Соловьева Ю.А., Слепцова С.С., Борисова Н.В., Чулакова Н.А., Потапов А.Ф., Михайлова М.А. Возможность использования математической модели при прогнозировании прогрессирования фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом D. *Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. Серия «Медицинские науки»*. 2026;(3):80-91. DOI: <https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-3-80-91>

THE POSSIBILITY OF USING A MATHEMATICAL MODEL IN PREDICTING THE PROBABILITY OF RAPID PROGRESSION OF LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS D

Yulia A. Soloveva, Snezhana S. Sleptsova, Natalia V. Borisova, Nadezhda A. Chulakova,
Alexander F. Potapov, Maria A. Mikhailova*

M.K. Ammosov North-Eastern Federal University,
Yakutsk, Russian Federation

*md.solo@mail.ru

Abstract. HDV is the leading cause of death among all viral hepatitis types in the region, accounting for the highest proportion of mortality attributable to viral hepatitis. Therefore, the identification of predictors for rapid liver fibrosis progression is of high relevance. The purpose. To develop a prognostic model for classifying patients with CHD into high and low risk groups for liver fibrosis progression (using the Yakut population as a model). The study involved the review of 130 medical records of patients with CHD, 57 of whom were diagnosed with liver cirrhosis. A genetic analysis included the study of *NOS3* gene polymorphisms using PCR. A logistic regression model was constructed based on the data on genetic markers, glucose levels, and thrombin time. Diagnostic accuracy was assessed using ROC analysis. Independent predictors associated with rapid liver fibrosis progression were identified: the *NOS3* rs1799983 polymorphism was associated with a 3.53-fold reduction in the likelihood of rapid fibrosis progression (95 % CI: 1.21–10.25, $p=0.021$); a 1 mmol/L increase in glucose level increased the risk of rapid fibrosis by a factor of 2.06 (95 % CI: 1.18–3.60, $p=0.011$); and a 1-second prolongation of thrombin time decreased the probability of rapid fibrosis by a factor of 1.16 (95 % CI: 1.05–1.29, $p=0.005$). The model demonstrated a sensitivity of 98.2 %, a specificity of 85.1 %, a predictive accuracy of 90.8 %, and an area under the ROC curve of 0.820 ± 0.054 (95 % CI: 0.633–0.806). The proposed model can be used to stratify patients with CHD into high and low risk groups for developing liver fibrosis. The results underscore the importance of further research investigating the role of genetic factors in the pathogenesis of liver fibrosis.

Keywords: chronic hepatitis D, liver fibrosis, liver cirrhosis, *NOS3* gene, polymorphism, prognostic model, logistic regression, ROC analysis, Republic of Sakha (Yakutia), Yakut population

For citation: Soloveva Yu.A., Sleptsova S.S., Borisova N.V., Chulakova N.A., Potapov A.F., Mikhailova M.A. The possibility of using a mathematical model in predicting the probability of rapid progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis D. *Vestnik of the North-Eastern Federal University. Medical Sciences.* 2026;(3):80-91. DOI: <https://doi.org/10.25587/2587-5590-2026-3-80-91>

Введение

Хронический вирусный гепатит D (ХГД) занимает особое место в структуре инфекционной патологии печени, являясь наиболее тяжелой формой вирусного гепатита. По данным Всемирной организации здравоохранения, вирус гепатита D (HDV) поражает около 5 % лиц с хронической инфекцией вируса гепатита В (HBsAg-позитивных), что составляет примерно 12–20 миллионов человек во всем мире [1]. Ко-инфекция вируса гепатита В и D ассоциирована с более быстрым прогрессированием заболевания и непропорционально высоким вкладом в смертность: вирусные гепатиты В и С в сумме составляют 96 % всех смертельных исходов от вирусных гепатитов, и значительная доля летальности при гепатите В фактически обусловлена сопутствующей дельта-инфекцией [1, 2].

В Российской Федерации ситуация по хроническому гепатиту D (ХГД) характеризуется крайней неоднородностью, с формированием гиперэндемичных очагов [3]. В Республике Саха (Якутия), являющейся неблагополучным регионом по вирусным гепатитам, доля HDV-инфекции в структуре хронических гепатитов традиционно остается высокой [3, 4, 5]. Согласно актуальным данным федерального регистра ВИМИС за 2025 год, на учете с хроническими

вирусными гепатитами состоят 9 852 человека. В структуре зарегистрированных случаев хронические гепатиты В (ХГВ) составляют 36,6 % (5 287 чел.), С (ХГС) – 47,8 % (3 172 чел.), ХГД – 8,6 % (1 393 чел.), микст-гепатиты – 1,9 % (195 чел.), количество носителей HBsAg – 1,5 % (152 чел.) [6].

HDV является ведущей причиной летальных исходов среди всех вирусных гепатитов в регионе: в структуре смертности от вирусных гепатитов наибольшая доля приходится именно на HDV-инфекцию [7]. В 2025 году в республике умерло 233 человека с вирусным гепатитом, у 113 гепатит явился основной причиной смерти, у 120 – сопутствующим (фоновым) заболеванием. HDV остается ведущей причиной летальных исходов среди всех вирусных гепатитов в регионе: в структуре смертности, где гепатит был основной причиной, на долю ХГД приходится 38,9 % (44 случая), ХГС – 45,1 % (51 случай), ХГВ – 16 % (18 случаев) [6, 7].

В структуре первичного рака печени (46 чел.) ХГД также лидирует, составляя 47,8 % (22 случая), за ним следует ХГС с 43,5 % (20 случаев) и ХГВ – 8,7 % (4 случая). Эти данные подтверждают, что заболеваемость первичным раком печени, ключевым исходом ХГД, в Якутии в 4-5 раз превышает среднероссийские показатели, причем среди мужского населения республика занимает 5-е место в мире по уровню заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) [8, 9, 10]. Согласно Государственному докладу и данным региональных исследований, в 2023 году среди лиц с хроническими вирусными гепатитами доля пациентов с циррозом печени (ЦП) и ГЦК, ассоциированных с HDV, составляла 44,9 % и 26,6 % соответственно [3, 6].

Представленные эпидемиологические данные подчеркивают необходимость совершенствования профилактических и терапевтических подходов с применением современных схем лечения, а также значимость ранней диагностики и мониторинга пациентов, инфицированных HDV, особенно в эндемичных регионах.

Ряд полногеномных исследований, проведенных в азиатских популяциях, позволили пролить свет на влияние генетических факторов на естественное течение ХГД [11, 12, 13]. Результаты этих исследований выявили связь между полиморфизмами различных генов и развитием ХГД, в том числе с риском развития ЦП и ГЦК. Механизмы регуляции гена *NOS3* представляют значительный интерес для изучения патогенеза печеночного фиброза. Полиморфизмы гена *NOS3* приводят к снижению синтеза оксида азота (NO), что уменьшает регенеративные способности гепатоцитов. При подавлении экспрессии *NOS3* активируется индуцибельная NO-синтаза, вызывая гиперпродукцию NO иммунокомпетентными клетками, что провоцирует образование реактивных форм кислорода, являющихся медиаторами воспалительного ответа в ткани печени, пораженной вирусами гепатита. Эти процессы подчеркивают важность генетических детерминант в патогенезе вирусных гепатитов и их осложнений [12, 13].

Цель: создать прогностическую модель, позволяющую классифицировать пациентов с ХГД по риску быстрого прогрессирования фиброза (на примере якутской популяции).

Материалы и методы

Сбор репрезентативного материала на основе анкет, клинических данных (из истории болезни или выписок) и образцов крови был проведен на базе Инфекционного отделения ГБУ РС (Я) «Якутская республиканская клиническая больница». В исследование вошло 130 человек (69 женщин и 62 мужчины; из них ХВГ без ЦП был у 74 человек (56,9 %, медиана возраста составила 47 [41-57]), у 56 (43,1 %) диагностирован ЦП в исходе ХВГ (медиана возраста 47 [41-55])). Группы исследования были однородными по возрастным группам, этническая принадлежность всех исследуемых – якуты в третьем поколении.

Для проведения общего анализа крови использовали автоматический гематологический анализатор CELL-DYN Ruby (5-diff), который позволяет проводить дифференцированный анализ клеток крови с высокой точностью. Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин, альбумин, общий белок, СРБ, холестерин, натрий, калий, ЩФ, ГГТ, креатинин, мочевины, АФП и глюкоза) проводили с помощью автоматического биохимического анализатора

COBAS INTEGRA 400plus (Roche Diagnostics, Швейцария). Определение АЧТВ, протромбинового времени и активности факторов свертывания проводилось клоттинговым методом на автоматическом гемостазиологическом анализаторе SYSMEX CA560 (Sysmex Corporation, Япония).

Исследование проводилось с соблюдением требований приказа № 163 (ОСТ 91500.14.0001-2002) МЗ РФ, Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА).

Скорость прогрессирования фиброза печени оценивали по формуле, предложенной Т. Роупард и соавт. [14]: скорость прогрессирования фиброза печени (ед. фиброза/год) = стадия фиброза (ед. фиброза) / длительность инфицирования (год). Стадия фиброза определялась методом эластометрии печени аппаратом Fibroscan.

Экспериментальная часть исследования была проведена методом ПЦР в режиме реального времени с плавлением продуктов гибридизации с флуоресцентной меткой с последующим анализом кривых плавления «РеалБест-Генетика». Принцип метода основан на амплификации кривых плавления гибридных комплексов продуктов ПЦР и специфичных зондов.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.6.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели подвергались проверке на соответствие нормальному распределению посредством критерия Шапиро-Уилка (при $n < 50$) или критерия Колмогорова-Смирнова (при $n > 50$). Количественные данные с нормальным распределением характеризовались посредством среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения (SD) и с использованием границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). При отсутствии нормального распределения показатели описывались медианой (Me) и интерквартильным размахом ($Q1 - Q3$). Категориальные данные анализировались на основе абсолютных чисел и процентных долей. Пороговое значение p для статистической значимости было установлено на уровне 0,05. Когда p -значение было меньше порогового значения, различия между группами считались статистически значимыми. Сравнительный анализ проведен с определением U -критерия Манна-Уитни для непараметрических данных, t -критерия Стьюдента для параметрических, определения критерия χ^2 Пирсона для категориальных показателей. Построение прогностической модели вероятности специфического исхода осуществлялось методом логистической регрессии. Показатель R^2 Найджелкерка использовался для оценки объясненной дисперсии, обусловленной моделью. Диагностическая значимость количественных переменных при прогнозировании оценивалась с помощью анализа ROC-кривых, с определением чувствительности, специфичности и точки cut-off по максимальному значению индекса Юдена.

Результаты и обсуждение

Из 130 пациентов у 56 (43,1 %) был диагностирован медленно прогрессирующий печеночный фиброз, у 74 (56,9 %) – быстро прогрессирующий фиброз. Группы были сопоставимы по основным антропо-демографическим показателям (табл. 1).

Среди пациентов с быстро прогрессирующим фиброзом 46 из 74 (62,2 %) имели ХГД без ЦП, 26 пациентов из 74 (34,8 %) имели ЦП. С учетом классификации ЦП среди пациентов с медленно прогрессирующим фиброзом 21 из 56 (37,5 %) имели ХГД без признаков цирроза, 13 из 56 (23,2 %) были с ЦП класса А, 19 из 56 (33,9 %) – с ЦП класса В, и 3 из 56 (5,4 %) – с ЦП класса С. Среди пациентов с быстро прогрессирующим фиброзом доля пациентов с ХГД без признаков цирроза составила 19 из 74 (25,7 %), с ЦП класса А – 11 из 74 (14,9 %), и с ЦП класса В – 7 из 74 (7,8 %).

В качестве независимых переменных применялись показатели АЛТ, АСТ, общий билирубин, прямой билирубин, альбумин, общий белок, СРБ, холестерин, натрий, калий, ЩФ, ГГТ, креатинин, мочевины, АФП, глюкоза (табл. 2). Из них билирубин был ниже ($p=0,037$), альбумин выше ($p=0,025$), глюкоза выше ($p=0,014$) в группе с «быстрым» фиброзом.

Таблица 1

Характеристика пациентов с ХГД в исследуемых группах (n=130)

Table 1

Characteristics of CHD patients in the study groups (n=130)

	«Медленный фиброз»	«Быстрый фиброз»	Тестовая статистика	p
N, абс.	56	74	—	—
N, %	43,1	56,9		
95 % ДИ	34,4–52	48–65,6		
Возраст, лет	47 (41–57)	47 (41–55)	U=2026,5	0,83
Женщины, n (%)	28 (50 %)	40 (54,1)	$\chi^2=0,210$	0,647
Мужчины, n (%)	28 (50 %)	34 (45,9)		
Рост, см, Ме (Q ₁ -Q ₃)	164 (155–170)	162 (156–170)	U=2001	0,738
Вес, кг, M±SD	72 ± 18	70 ± 13	t=0,908	0,369
ИМТ, Ме (Q ₁ -Q ₃)	26 (23–30)	25 (23–29)	U=1974,5	0,647

Примечание: U-критерий U-Манна-Уитни, χ^2 -критерий χ^2 Пирсона, t- t-критерий Стьюдента

Таблица 2

Независимые переменные для построения прогностической модели

Table 2

Independent variables for constructing the prognostic model

Показатели	«Медленный фиброз»	«Быстрый фиброз»	Тестовая статистика	p
АЛТ, Ед/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	56 (37–80)	46 (28–72)	U=1820,5	0,237
АСТ, Ед/л Ме (Q ₁ -Q ₃)	52 (40–73)	44 (31–73)	U=1710	0,089
Общий билирубин, мкмоль/л Ме (Q ₁ -Q ₃)	18 (12–26)	15 (10–21)	U=1806,5	0,212
Прямой билирубин, мкмоль/л Ме (Q ₁ -Q ₃)	7 (4–13)	4 (3–8)	U=1629	0,037*
Альбумин, г/л Ме Q ₁ -Q ₃)	37 (28–42)	41 (37–43)	U=1597	0,025*
Общий белок, г/л, M±SD	70±11 (68–73)	72±8 (71–74)	t=-1,286 (df=128)	0,201
СРБ, мг/л, Ме (Q ₁ -Q ₃)	4 (3–6)	4 (3–5)	U=1990	0,696
Холестерин, ммоль/л M±SD	4±1 (3–4)	4 ± 1 (4–4)	t=-1,891 (df=99,92)	0,061
Калий, ммоль/л Ме (Q ₁ -Q ₃)	4 (4–4)	4 (4–4)	2024,5	0,822
ЩФ, Ед/л Ме (Q ₁ -Q ₃)	106 (78–147)	104 (82–140)	2054	0,933
ГГТ, Ед/л Ме (Q ₁ -Q ₃)	64 (50–96)	62 (38–110)	1996,5	0,723
Креатинин, мкмоль/л Ме (Q ₁ -Q ₃)	72 (66–88)	74 (60–83)	1879	0,364
Мочевина, ммоль/л Ме (Q ₁ -Q ₃)	4 (3–5)	4 (3–5)	1954,5	0,58
АФП, МЕ/мл Ме (Q ₁ -Q ₃)	8 (5–17)	8 (4–12)	1857,5	0,313
Глюкоза, ммоль/л Ме (Q ₁ -Q ₃)	4,71 (4,25–4,99)	4,83 (4,51–5,53)	1548,5	0,014*

Примечание: U-критерий U-Манна-Уитни, t- t-критерий Стьюдента

Распределение генотипов полиморфизмов rs2070744 и rs1799983 не показало статистически значимых различий между группами с медленным и быстрым фиброзом ($p>0,05$) (табл. 3).

Таблица 3

Анализ полиморфизмов генов в зависимости от скорости прогрессирования фиброза печени у ХГД в якутской популяции

Table 3

Analysis of gene polymorphisms depending on the rate of liver fibrosis progression in CHD in the Yakut population

Гены	Генотип	Группа скорости фиброза		Тестовая статистика	p
		«Медленный фиброз»	«Быстрый фиброз»		
rs2070744 гена NOS3	TT	48 (85,7 %)	66 (89,2 %)	$\chi^2=0,357$	0,551
	TC	8 (14,3 %)	8 (10,8 %)		
rs1799983 гена NOS3	GG	44 (78,6 %)	62 (83,8 %)	$\chi^2=0,575$	0,449
	GT	12 (21,4 %)	12 (16,2 %)		

Примечание: χ^2 -критерий χ^2 Пирсона

Число наблюдений составило 130, что обеспечило достаточную статистическую мощность для анализа и оценки взаимосвязей между указанными параметрами. Выбросы, которые могли существенно повлиять на результаты модели, были либо исключены, либо сглажены с использованием метода винзоризации. Для категориальных переменных проверялись ошибки ввода и некорректные значения. Пропуски в количественных данных заполнялись методом множественной импутации, что обеспечило сохранение статистической мощности выборки. Для категориальных переменных использовалась модальная импутация (заполнение наиболее частым значением). Объем пропусков оценивался для каждой переменной, и в случае превышения 10 % пропусков по переменной она исключалась из анализа.

Была разработана прогностическая модель, оценивающая вероятность быстрого прогрессирования печеночного фиброза на основании генетического полиморфизма rs2070744 гена NOS3, а также уровней глюкозы и тромбинового времени. Анализ проводился методом бинарной логистической регрессии, что позволило детерминировать значимость указанных предикторов в контексте прогнозирования прогрессирования заболевания.

Результаты регрессионного анализа представлены следующим уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100 \%$$
$$z = 0,551 - 1,260 \cdot X + 0,725 \cdot \text{GLU} - 0,150 \cdot \text{ThT}$$

где: P – вероятность развития быстрого фиброза; X – генотип полиморфизма rs1799983 гена NOS3 (значение 0, если GG, значение 1 – если GT/TT); GLU – Глюкоза, ммоль/л; ThT – Тромбиновое время, сек.

Сформированная регрессионная модель обладает высокой статистической значимостью ($p<0,001$). Коэффициент детерминации Найджелкерка указывает на то, что модель объясняет 20,0 % наблюдаемой дисперсии темпов скорости фиброза. Анализ полиморфизма rs1799983 гена NOS3 выявил, что наличие мутантного аллеля T ассоциировано со снижением вероятности быстрого прогрессирования фиброза печени в 3,53 (95 % ДИ: 1,21–10,25, $p=0,021$) раза. Повышение уровня глюкозы на 1 ммоль/л увеличивает риск быстрого фиброза в 2,06 (95 % ДИ: 1,18–3,60, $p=0,011$) раза. Удлинение тромбинового времени на 1 секунду снижает вероятность быстрого фиброза в 1,16 (95 % ДИ: 1,05 – 1,29, $p=0,005$) раза (табл. 4).

Таблица 4

Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления
быстрого фиброза печени

Table 4

Characteristics of the association of model predictors with the probability
of detecting rapid liver fibrosis

Предикторы	Скорректированное ОШ	
	ОШ; 95 % ДИ	p
rs1799983 гена <i>NOS3</i>	3,525; 1,212 – 10,253	0,021
Глюкоза, ммоль/л	2,064; 1,182 – 3,604	0,011
Тромбиновое время, с	0,861; 0,775 – 0,956	0,005

Точность полученной модели проверили с использованием функции Р через ROC-анализ, по результатам которого была построена соответствующая ROC-кривая. Площадь под кривой составила $0,820 \pm 0,054$ (95 % ДИ: 0,633–0,806), что свидетельствует о приемлемой точности модели. Полученная модель оказалась статистически значимой ($p < 0,001$) (рис. 1).

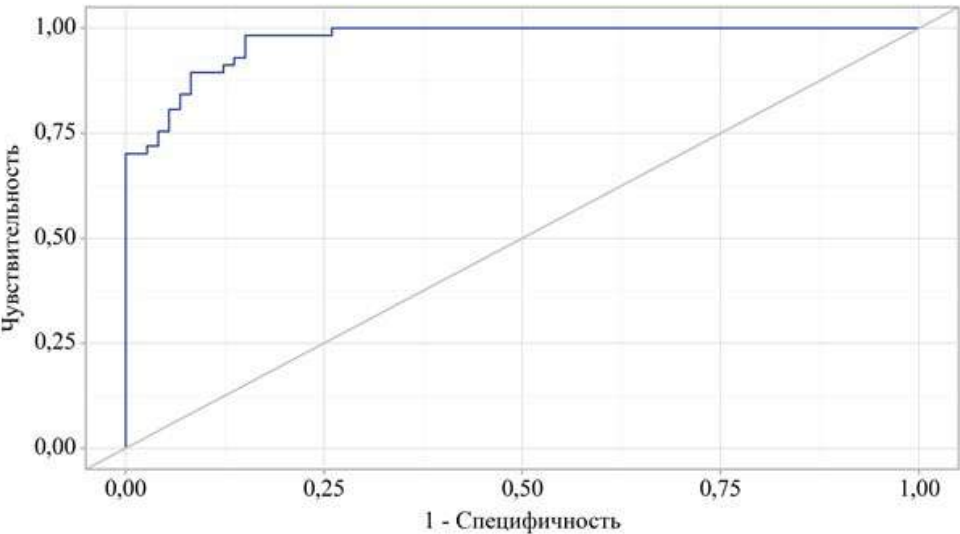


Рис. 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития быстрого фиброза печени от значения логистической функции Р

Fig. 1. ROC curve characterizing the dependence of the probability of rapid liver fibrosis development on the value of the logistic function P

Пороговое значение оценок вероятности Р в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,381. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 98,2 % и 85,1 %, соответственно. Число истинно положительных (TP) составило 55, ложных отрицательных (FN) – 1, истинно отрицательных (TN) – 63, а ложных положительных (FP) – 11. На основе этих данных точность модели была рассчитана как 90,8 %. Это подтверждает, что модель обладает умеренной точностью в прогнозировании быстрого фиброза у пациентов с ХГД (рис. 2).

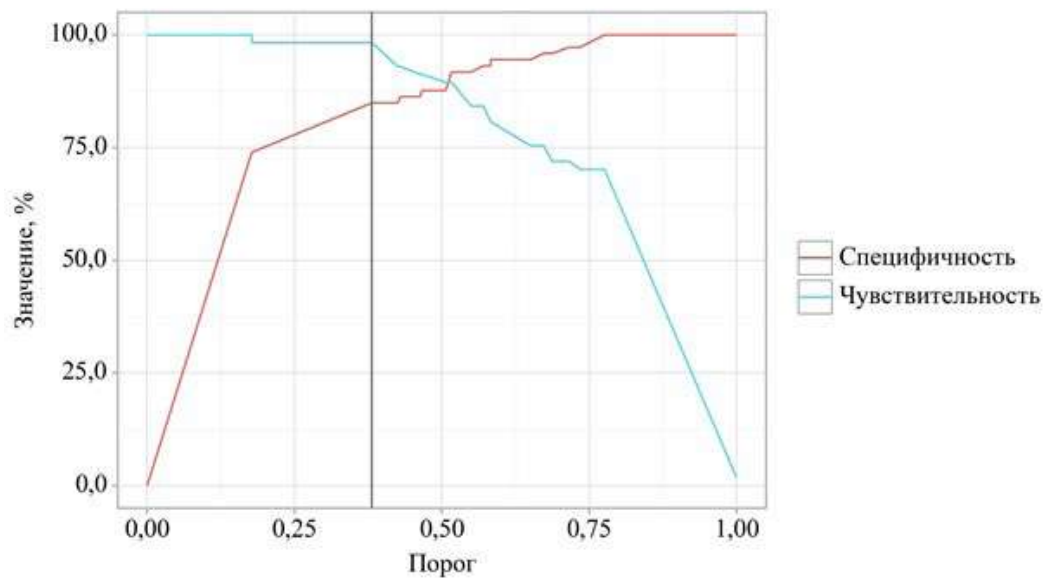


Рис. 2. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P

Fig. 2. Analysis of sensitivity and specificity of the model depending on the threshold values of the logistic function P

В настоящее время отсутствует стандартизированный подход к формированию контрольных и исследуемых когорт, так как экспрессия генов может варьировать в зависимости от стадии заболевания: от первичного инфицирования и хронизации до прогрессирования фиброза, перехода в цирроз, развития осложнений и формирования ГЦК.

Эффективность современных математических моделей в прогнозировании прогрессирования фиброза печени в последние годы приобретает все большую актуальность. В литературе отмечается растущий объем работ, направленных на применение различных прогностических алгоритмов и вычислительных моделей для повышения точности оценки фиброза печени и планирования лечения. В 2016 году S. Hashem и соавт. провели исследование, объединившее сывороточные биомаркеры и клиническую информацию для разработки модели классификации, направленной на прогнозирование прогрессирующего фиброза печени у пациентов с ХГС [15]. Основываясь на этом фундаменте, А. Kopelman (2017) и соавт. дополнительно изучили сложности прогрессирования фиброза у пациентов с хроническим гепатитом С [16]. Их исследование подтвердило ранее разработанные модели прогнозирования прогрессирования фиброза и клинических результатов в гетерогенной когорте пациентов. Авторы подчеркнули проблемы, связанные с нелинейным прогрессированием заболевания, подчеркнув необходимость точной оценки риска для информирования о принятии клинических решений. А.М. Самоходская и соавт. (2019) отмечают влияние полиморфизмов *AGT G-6G*, *AGT M235T*, *FV 1691G/A*, *ITGB3 1565 T/C* на прогрессирование фиброза печени [17, 18]. О.В. Таратина и соавт. (2017) предлагают использование модели прогнозирования фиброза печени, используя комбинацию средовых факторов и носительство *(-6)AA* генотипа гена *AGT*, *242TT* генотипа гена *CYBA* и *235MT* генотипа гена *AGT* [19].

В совокупности эти исследования иллюстрируют развивающийся ландшафт математического моделирования в контексте прогрессирования фиброза печени, раскрывая как достигнутые успехи, так и остающиеся проблемы. По мере того как исследователи продолжают

совершенствовать эти модели, потенциал улучшения результатов лечения пациентов с хроническими заболеваниями печени становится все более достижимым.

Заключение

В данной статье впервые представлен вариант математической модели прогнозирования вероятности быстрого прогрессирования фиброзных изменений печени у больных ХГД (на примере якутской популяции). Модель продемонстрировала высокую чувствительность (98,2 %), умеренную специфичность (85,1 %) и высокую точность (90,8 %), что подтверждает возможность использования ее для оценки скорости формирования фиброза печени. Полученные результаты подчеркивают значимость дальнейших исследований в области изучения полиморфизмов генов *NOS3* и *CYBA* и их роли в прогнозировании фиброза печени.

Литература

1. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022–2030. Geneva: World Health Organization; 2022. 134 p. ISBN: 978-92-4-005377-9. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240053779> (дата обращения: 14.02.2026).
2. Богомолов П.О., Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Маев И.В., Сагалова О.И., Слепцова С.С., и др. Эффективность и безопасность противовирусной терапии у пациентов с компенсированным циррозом печени HDV-этиологии. Терапевтический архив. 2021;93(11):1290-1299. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201163.
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации по Республике Саха (Якутия) за 2022 г.: Материалы к государственному докладу. Якутск: Управление Роспотребнадзора по РС(Я); 2023. 283 с. URL: https://fbuz14.ru/gos_doklad# (дата обращения: 14.02.2026).
4. Семёнов С.И., Платонов Ф.А. Хронические вирусные гепатиты: медико-социальная проблема Якутии. Наука и техника в Якутии. 2014;(2):44-47.
5. Заморщикова О.М., Слепцова С.С., Слепцов С.С. Семейные очаги HDV-инфекции в Республике Саха (Якутия). Журнал инфектологии. 2024;16(4):105-111. DOI: 10.22625/2072-6732-2024-16-4-105-111.
6. Вертикально-интегрированная медицинская информационная система «Профилактическая медицина. Профилактика инфекционных болезней» (ВИМИС): компонент Платформы ВИМИС [сайт]. Москва; 2025. URL: <https://vimis.egisz.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 05.03.2026).
7. Исаева О.В., Кюрегян К.К., Магомедова С.А., Михайлов М.И. Вирусный гепатит дельта: возможности терапии. Терапия. 2023;3:69-77. DOI: 10.18565/therapy.2023.3.69-77.
8. Железнова А.С., Свириной К.А., Карташов М.Ю. Современные аспекты противовирусной терапии гепатита D. Журнал инфектологии. 2024;16(3):24-35. DOI: 10.22625/2072-6732-2024-16-3-24-35.
9. Семенов С.И., Писарева М.М., Фадеев А.В., Комиссаров А.Б. Субгенотипическое разнообразие вируса гепатита D в Республике Саха (Якутия). Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. 2024;(3):40-48.
10. Левченко А.А., Елдышева О.В., Курбанова А.С. Эпидемиологическая характеристика вирусных гепатитов типа D среди миграционных групп в южных регионах России. Биология и интегративная медицина. 2025;(4):416-425. DOI: 10.24412/cl-34438-2025-476-416-425.
11. Xie G., Wang X., Wang L.L., Wang L.L., Atkinson R.D., Kanel G.C., et al. Role of Differentiation of Liver Sinusoidal Endothelial Cells in Progression and Regression of Hepatic Fibrosis in Rats. Gastroenterology. 2012;142(4):918-927. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.017.
12. Li H., Wallerath T., Münzel T., Förstermann U. Regulation of endothelial-type NO synthase expression in pathophysiology and in response to drugs. Nitric Oxide. 2002;7(3):149-164. DOI: 10.1016/S1089-8603(02)00107-4.
13. Соловьева Ю.А., Борисова Н.В., Малогулова И.Ш. Полиморфизмы генов *NOS3* и *CYBA* в развитии цирроза печени у больных хроническим вирусным гепатитом В в якутской популяции. Вестник «Биомедицина и социология». 2022;7(4):33-38. DOI: 10.26787/nydha-2618-8783-2022-7-4-33-38.
14. Poynard T., Ratziu V., Benmanov Y., et al. Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance. Seminars in Liver Disease. 2000;20(1):47-55. DOI: 10.1055/s-2000-9258.
15. Hashem S., Esmat G., Elakel W., et al. Accurate Prediction of Advanced Liver Fibrosis Using the Decision Tree Learning Algorithm in Chronic Hepatitis C Egyptian Patients. Gastroenterology Research and Practice. 2016;2016:2636390. DOI: 10.1155/2016/2636390.

16. Konerman M.A., Lu D., Zhang Y., et al. Assessing risk of fibrosis progression and liver-related clinical outcomes among patients with both early stage and advanced chronic hepatitis C. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187344. DOI: 10.1371/journal.pone.0187344.
17. Самоходская Л.М., Старостина Е.Е., Яровая Е.Б., и др. Математическая модель прогноза скорости фиброза печени у больных с хроническим гепатитом С на основе комбинаций геномных маркеров. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015;70(6):651-661. DOI: 10.15690/vramn548.
18. Самоходская Л.М., Старостина Е.Е., Сулимов А.В., и др. Прогнозирование особенностей течения хронического гепатита С с использованием байесовских сетей. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):32-39. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000076.
19. Таратина О.В., Самоходская Л.М., Краснова Т.Н., Мухин Н.А. Прогнозирование скорости развития фиброза печени у больных хроническим гепатитом С на основе комбинации генетических и средовых факторов. *Альманах клинической медицины*. 2017;45(5):392-407. DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-392-407.

References

1. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022–2030. Geneva: World Health Organization; 2022. 134 p. ISBN: 978-92-4-005377-9. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240053779> (accessed: 14 February 2026).
2. Bogomolov P.O., Ivashkin V.T., Bueverov A.O., et al. Efficacy and safety of antiviral therapy in patients with compensated cirrhosis of HDV etiology. *Therapeutic Archive*. 2021;93(11):1290–1299 (in Russian). DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201163.
3. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation for the Republic of Sakha (Yakutia) for 2022: Materials for the state report. Yakutsk: Office of Rospotrebnadzor for the Republic of Sakha (Yakutia); 2023:283 (in Russian). Available at: https://fbuz14.ru/gos_doklad# (accessed: 14 February 2026).
4. Semyonov S.I., Platonov F.A. Chronic viral hepatitis: a medical and social problem of Yakutia. *Nauka i tekhnika v Yakutii*. 2014;(2):44–47 (in Russian).
5. Zamorshchikova O.M., Sleptsova S.S., Sleptsov S.S. Family foci of HDV infection in the Republic of Sakha (Yakutia). *Journal of Infectology*. 2024;16(4):105–111 (in Russian). DOI: 10.22625/2072-6732-2024-16-4-105-111.
6. Vertically Integrated Medical Information System “Preventive Medicine. Prevention of Infectious Diseases” (VIMIS): component of the VIMIS Platform [website]. Moscow; 2025 (in Russian). Available at: <https://vimis.egisz.rosminzdrav.ru/> (accessed: 05 March 2026).
7. Isaeva O.V., Kyuregyan K.K., Magomedova S.A., Mikhailov M.I. Viral hepatitis D: therapeutic options. *Therapy*. 2023;3:69–77 (in Russian). DOI: 10.18565/therapy.2023.3.69-77.
8. Zheleznova A.S., Svirin K.A., Kartashov M.Yu. Modern aspects of antiviral therapy for hepatitis D. *Journal of Infectology*. 2024;16(3):24–35 (in Russian). DOI: 10.22625/2072-6732-2024-16-3-24-35.
9. Semenov S.I., Pisareva M.M., Fadeev A.V., Komissarov A.B. Subgenotypic diversity of hepatitis D virus in the Sakha Republic (Yakutia). *Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences*. 2024;(3):40–48 (in Russian).
10. Levchenko A.A., Eldysheva O.V., Kurbanova A.S. Epidemiological characteristics of hepatitis D among migrant groups in the southern regions of Russia. *Biology and Integrative Medicine*. 2025;(4):416–425 (in Russian). DOI: 10.24412/cl-34438-2025-476-416-425.
11. Xie G., Wang X., Wang L.L., Wang L.L., Atkinson R.D., Kanel G.C., et al. Role of Differentiation of Liver Sinusoidal Endothelial Cells in Progression and Regression of Hepatic Fibrosis in Rats. *Gastroenterology*. 2012;142(4):918-927. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.017.
12. Li H., Wallerath T., Münzel T., Förstermann U. Regulation of endothelial-type NO synthase expression in pathophysiology and in response to drugs. *Nitric Oxide*. 2002;7(3):149-164. DOI: 10.1016/S1089-8603(02)00107-4.
13. Soloveva Yu.A., Borisova N.V., Malogulova I.Sh. Association of NOS3 and CYBA polymorphisms with frequency of liver cirrhosis in patients with chronic D hepatitis in Yakut population. *Bulletin “Biomedicine and Sociology”*. 2022;7(4):33–38 (in Russian). DOI: 10.26787/nydha-2618-8783-2022-7-4-33-38.

14. Poynard T., Ratzu V., Benmanov Y., et al. Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance. *Seminars in Liver Disease*. 2000;20(1):47–55. DOI: 10.1055/s-2000-9258.

15. Hashem S., Esmat G., Elakel W., et al. Accurate Prediction of Advanced Liver Fibrosis Using the Decision Tree Learning Algorithm in Chronic Hepatitis C Egyptian Patients. *Gastroenterology Research and Practice*. 2016;2016:2636390. DOI: 10.1155/2016/2636390.

16. Konerman M.A., Lu D., Zhang Y., et al. Assessing risk of fibrosis progression and liver-related clinical outcomes among patients with both early stage and advanced chronic hepatitis C. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187344. DOI: 10.1371/journal.pone.0187344.

17. Samokhodskaya L.M., Starostina E.E., Yarovaya E.B., et al. Mathematic Model for Prediction of Liver Fibrosis Progression Rate in Patients with Chronic Hepatitis C Based on Combination of Genomic Markers. *Annals of the Russian Academy of Sciences*. 2015;70(6):651–661 (in Russian). DOI: 10.15690/vramn548.

18. Samokhodskaya L.M., Starostina E.E., Sulimov A.V., et al. Prediction of features of the course of chronic hepatitis C using Bayesian networks. *Therapeutic Archive*. 2019;91(2):32–39 (in Russian). DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000076.

19. Tatarina O.V., Samokhodskaya L.M., Krasnova T.N., Mukhin N.A. Predicting the rate of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection based on the combination of genetic and environmental factors. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(5):392–407 (in Russian). DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-392-407.

Об авторах

СОЛОВЬЕВА Юлия Алексеевна, старший преподаватель кафедры «Терапия», МИ СВФУ им. М.К. Аммосова. ORCID: 0000-0001-6243-9375, ResearcherID: AAG-3731-2019, SPIN: 3939-9993, e-mail: md.solo@mail.ru

СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, фтизиатрии и дерматовенерологии, МИ СВФУ им. М.К. Аммосова. ORCID: 0000-0002-0103-4750, ResearcherID: AAO-1489-2020, Scopus Author ID: 56192451900, SPIN: 437883, e-mail: sssleptsova@yandex.ru

БОРИСОВА Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии, МИ СВФУ им. М.К. Аммосова. ORCID: 0000-0001-9583-3424, ResearcherID: S-3876-2016, Scopus Author ID: 57191511376, SPIN: 639207, e-mail: borinat@yandex.ru

ЧУЛАКОВА Надежда Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии с курсом скорой медицинской помощи факультета последипломного обучения врачей, МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, Якутская республиканская клиническая больница. ORCID: 0009-0001-5356-2950, ResearcherID: KFS-2482-2024, SPIN: 3224-5276, e-mail: chulakovan@list.ru

ПОТАПОВ Александр Филиппович, доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии с курсом скорой медицинской помощи факультета последипломного обучения врачей, МИ СВФУ им. М.К. Аммосова. ORCID: 0000-0003-2087-543X, ResearcherID: AAG-6758-2019, Scopus Author ID: 7201761921, SPIN: 3615-7735, e-mail: potapov-paf@mail.ru

МИХАЙЛОВА Мария Александровна, ассистент кафедры «Терапия», МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; врач-терапевт, Республиканская клиническая больница № 3. ORCID: 0009-0002-4641-5490, SPIN: 2257-2810, e-mail: mariamihailova2019@mail.ru

About the authors

SOLOVEVA, Yulia Alekseevna, Senior Lecturer, Department of Therapy, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-6243-9375, ResearcherID: AAG-3731-2019, Scopus Author ID: –, SPIN: 3939-9993, e-mail: md.solo@mail.ru

SLEPTSOVA, Snezhana Spiridonovna, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Phthisiology and Dermatovenereology, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-0103-4750, ResearcherID: AAO-1489-2020, Scopus Author ID: 56192451900, SPIN: 437883, e-mail: sssleptsova@yandex.ru

BORISOVA, Natalia Vladimirovna, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University,

Yakutsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-9583-3424, ResearcherID: S-3876-2016, Scopus Author ID: 57191511376, SPIN: 639207, e-mail: borinat@yandex.ru

CHULAKOVA, Nadezhda Aleksandrovna, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care with a Course in Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Medical Education, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation; Anesthesiologist-Resuscitator, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Yakut Republic Clinical Hospital, Yakutsk, Russian Federation. ORCID: 0009-0001-5356-2950, ResearcherID: KFS-2482-2024, SPIN: 3224-5276, e-mail: chulakovan@list.ru

ПОТАПОВ, Alexander Filippovich, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care with a Course in Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Medical Education, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-2087-543X, ResearcherID: AAG-6758-2019, Scopus Author ID: 7201761921, SPIN: 3615-7735, e-mail: potapov-paf@mail.ru

МИХАЙЛОВА, Maria Aleksandrovna, Assistant Lecturer, Department of Therapy, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation; Physician, Republic Clinical Hospital 3, ORCID: 0009-0002-4641-5490, SPIN: 2257-2810, e-mail: mariamihailova2019@mail.ru

Вклад авторов

Соловьева Ю.А. – разработка концепции, проведение исследования, анализ и интерпретация данных, написание черновика рукописи.

Слепцова С.С. – разработка концепции, руководство исследованием, редактирование рукописи.

Борисова Н.В. – разработка концепции, методология, редактирование рукописи.

Чулакова Н.А. – ресурсное обеспечение, редактирование рукописи.

Потапов А.Ф. – ресурсное обеспечение, редактирование рукописи.

Михайлова М.А. – верификация данных, редактирование рукописи.

Authors' contribution

Yulia A. Soloveva – conceptualization, investigation, formal analysis, writing – original draft.

Snezhana S. Sleptsova – conceptualization, supervision, writing – review & editing.

Natalia V. Borisova – conceptualization, methodology, writing – review & editing.

Nadezhda A. Chulakova – resources, writing – review & editing.

Alexander F. Potapov – resources, writing – review & editing.

Maria A. Mikhailova – validation, writing – review & editing.

Информация о конфликте интересов

Двое из авторов, Слепцова С.С. и Борисова Н.В., является членом редакционного совета журнала «Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. Vestnik of North-Eastern Federal University. Серия «Медицинские науки. Medical Sciences». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest. Two of the authors, Sleptsova S. S. and Borisova N. V., is a member of the editorial board of the journal “Vestnik of NEFU”. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Поступила в редакцию / Submitted 19.03.2026

Поступила после рецензирования / Revised 15.06.2026

Принята к публикации / Accepted 19.09.2026