

# МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Український центр наукової медичної інформації

та патентно-ліцензійної роботи

(Укрмедпатентінформ)

## ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

**ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**

**№ 221-2017**

Випуск з проблеми:  
«Інфекційні та паразитарні хвороби»  
Підстава: рішення ПК  
«Інфекційні та паразитарні хвороби»  
Протокол № 3 від 02.06.17 р.

ГОЛОВНОМУ ІНФЕКЦІОНІСТУ МОЗ АР  
КРИМ, УПРАВЛІННЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я  
ОБЛАСНИХ, СЕВАСТОПОЛЬСЬКОЇ ТА  
КИЇВСЬКОЇ МІСЬКИХ ДЕРЖАВНИХ  
АДМІНІСТРАЦІ

### **ПРОГНОЗУВАННЯ ШВИДКО ПРОГРЕСУЮЧОГО ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С**

УСТАНОВИ-РОЗРОБНИКИ:

АВТОРИ:

**ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ  
ЗАКЛАД УКРАЇНИ «УКРАЇНСЬКА  
МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА  
АКАДЕМІЯ» МОЗ УКРАЇНИ**

**УКРМЕДПАТЕНТИНФОРМ МОЗ УКРАЇНИ**

**д.мед.н. ДУБИНСЬКА Г.М.,  
СИЗОВА Л.М.,  
к.мед.н. КОВАЛЬ Т.І.,  
к.мед.н. ІЗЮМСЬКА О.М.,  
к.мед.н. БОДНАР В.А.,  
к.мед.н. КОТЕЛЕВСЬКА Т.М.,  
к.мед.н. ПРИЙМЕНКО Н.О.,  
к.мед.н. ЛИМАРЕНКО Н.П.,  
к.мед.н. ПОЛТОРАПАВЛОВ В.А.**

м. Київ

Суть впровадження: прогностична модель швидко прогресуючого фіброзу печінки створена на підставі вивчення клініко-генетичних характеристик хворих на хронічний гепатит С.

Пропонується для впровадження у лікувальних установах практичної охорони здоров'я (обласних, міських, районних) інфекційного, терапевтичного профілю, в практику інфекціоністів, терапевтів, лікарів загальної практики-сімейної медицини модель прогнозування швидко прогресуючого фіброзу печінки (ФП) у хворих на хронічний гепатит С (ХГС).

ХГС є однією із найважливіших проблем гепатології, що пов'язано із його високою питомою вагою в структурі хронічних захворювань печінки. Для цієї хвороби характерне постійне прогресування і у частини хворих цироз печінки (ЦП) є фінальним етапом її природнього перебігу. Трансформація ХГС у ЦП відбувається протягом кількох десятиліть, в середньому – за 20-30 років від моменту інфікування, однак у одних хворих цей час може тривати менше 20, а у інших – подовжуватися до 50 і більше. Швидкість прогресування фіброзу (ШПФ) – одна із ключових характеристик пацієнта, на якій базується прогноз перебігу та визначення терміну призначення протівірусної терапії (ПВТ) ХГС.

Автори поставили за мету удосконалити прогнозування швидко прогресуючого ФП при ХГС на підставі комплексного аналізу даних загальноклінічного обстеження, результатів клініко-лабораторних, інструментальних та молекулярно-генетичних досліджень.

Для реалізації поставленої мети проведено ретроспективне когортне дослідження 125 хворих на ХГС: жінок – 48 (38,4%), чоловіків – 77 (61,6%), віком від 20 до 63 років (середній –  $40,78 \pm 0,86$ ). Діагноз ХГС встановлювали згідно міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду і відповідно до сучасної міжнародної класифікації захворювань печінки (Лос-Анджелес, 1994) та верифікували виявленням специфічних серологічних маркерів вірусу гепатиту С (ВГС) методом ІФА з обов'язковим виявленням РНК ВГС у сироватці крові методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі із генотипуванням і визначенням вірусного навантаження.

Програма обстеження пацієнтів включала: оцінку скарг та анамнестичних даних із детальним аналізом медичної документації, фізикальний огляд, загальноклінічне дослідження периферичної крові, визначення біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки, і генетичних маркерів (генотипи Gln11Gln та Gln11Leu гену TLR7). Стадію ФП за шкалою METAVIR встановлювали за допомогою методів FibroTest та еластометрії печінки. Орієнтовну тривалість інфікування ВГС визначали за анамнестичними даними (перенесена жовтянична форма гострого гепатиту С, трансфузія крові та її компонентів до введення обов'язкового скринінгу донорів, системне споживання ін'єкційних наркотиків), при відсутності цих фактів – за клінічними та лабораторними даними (перше виявлення антитіл до ВГС, підвищення рівня трансаміназ наведені в амбулаторних картах). ШПФ обчислювали за формулою T. Roynard (1997) шляхом ділення стадії ФП за METAVIR на термін її формування та вимірювали в одиницях на рік (од/рік). За результатами дослідження встановлено, що медіана розрахованої у 125 хворих ШПФ склала 0,200 (0,043-1,000) од/рік, залежно від чого були виділені групи хворих зі швидко (ШПФ>0,200 од/рік) – 62 (49,6%) та повільно прогресуючим (ШПФ≤0,200 од/рік) ФП – 63 (50,4%) особи.

Для виявлення асоціацій окремих показників зі швидко прогресуючим ФП і створення прогностичної моделі використовували простий та множинний логістичний регресійний аналіз, діагностичну силу оцінювали за допомогою ROC-аналізу.

В якості потенційних факторів ризику (ФР) швидко прогресуючого ФП при ХГС були розглянуті та оцінені 45 перемінних (загальноклінічні, біохімічні, генетичні тощо). По кожній із них був проведений простий логістичний регресійний аналіз. Згідно отриманих результатів статистично значимі асоціації зі швидко прогресуючим ФП мали 10 ФР: чоловіча стать (OR=3,44 [95% CI 1,60-7,39], p=0,001), вік більше 40 років (OR=2,10 [95% CI 1,09-4,29], p=0,041), наявність хронічного холециститу та/або панкреатиту (OR=5,30 [95% CI 1,84-15,25], p=0,002), вживання алкоголю >40 г/добу (OR=3,53 [95% CI 1,36-9,17], p=0,009), рівень аланін-амінотрансферази вищий за 3 верхні межі норми (ВМН)

(OR=2,52 [95% CI 1,16-5,51], p=0,020), вищі за ВМН рівні аспартат-амінотрансферази (OR=3,65 [95% CI 1,41-9,43], p=0,007),  $\gamma$ -глутамілтранспептидази (OR=3,63 [95% CI 1,73-7,61], p=0,001), загального білірубіну (OR=3,53 [95% CI 1,47-8,47], p=0,005) та лужної фосфатази (OR=9,18 [95% CI 1,11-75,80], p=0,039), «дикий» генотип Gln11Gln гену TLR7 (OR=4,56 [95% CI 1,57-13,22], p=0,005). Визначені ФР були включені в покроковий множинний логістичний регресійний аналіз для створення прогностичної моделі. У фінальну модель швидко прогресуючого ФП при ХГС увійшли 6 незалежних предикторів: рівень  $\gamma$ -глутамілтранспептидази вищий за ВМН, чоловіча стать, «дикий» генотип Gln11Gln гену TLR7, хронічний холецистит та/або панкреатит, рівні загального білірубіну та аспартат-амінотрансферази вищі за ВМН. Створена модель продемонструвала статистичну значимість ( $\chi^2=49,36$ , p=0,000), високі операційні характеристики (чутливість – 85,5%, специфічність – 68,3%, загальна кількість правильних віднесень – 76,8%) та відповідала критеріям «дуже гарної» прогностичної здатності (AUC ROC-кривої – 0,840).

Прогностична модель передбачає, що після внесення числових значень коефіцієнтів регресії у формулу, вірогідність (P) віднесення пацієнта в групу ризику швидко прогресуючого ФП при ХГС може бути розрахована наступним чином:

$$P = \frac{1}{1 + 2,72^{-(-5,63 + 1,10 \cdot X_1 + 0,85 \cdot X_2 + 1,98 \cdot X_3 + 1,76 \cdot X_4 + 1,48 \cdot X_5 + 1,29 \cdot X_6)}}, \text{ де}$$

2,72 – математична константа;

-5,63 – константа рівняння регресії;

$X_1$  – рівень  $\gamma$ -глутамілтранспептидази вищий за ВМН (0 – ні, 1 – так);

$X_2$  – чоловіча стать (0 – ні, 1 – так);

$X_3$  – генотип гену TLR7 (0 – Gln11Leu+Leu11Leu, 1 – Gln11Gln);

$X_4$  – наявність хронічного холецистити та/або панкреатиту (0 – ні, 1 – так);

$X_5$  – рівень загального білірубіну вищий за ВМН (0 – ні, 1 – так);

$X_6$  – рівень аспартат-амінотрансферази вищий за ВМН (0 – ні, 1 – так).

Згідно загальноприйнятих критеріїв, розрахований показник  $P > 0,5$  дозволяє віднести пацієнта в групу ризику швидко прогресуючого ФП при ХГС і при даному пороговому значенні модель має найвищі операційні характеристики.

Приводимо приклад розрахунку для пацієнта з наявністю всіх вказаних ФР:

$$P = \frac{1}{1 + 2,72^{-(-5,63 + 1,10 \cdot 1 + 0,85 \cdot 1 + 1,98 \cdot 1 + 1,76 \cdot 1 + 1,48 \cdot 1 + 1,29 \cdot 1)}} = 0,945$$

Отже, у даного хворого вірогідність швидко прогресуючого ФП складає 94,5%.

Використання запропонованої прогностичної моделі у практичній діяльності надасть можливість лікарю із високою точністю прогнозувати вірогідність швидко прогресуючого ФП при ХГС і сформулювати пріоритетну щодо призначення ПВТ ХГС групу хворих на основі комплексної оцінки простих характеристик, більшість із яких використовуються в рутинній клінічній практиці.

За додатковою інформацією з проблеми слід звертатись до авторів листа: ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією, тел. (053-50-27-01).