

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Український центр наукової медичної інформації

та патентно-ліцензійної роботи

(Укрмедпатентінформ)

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

№ 139 - 2018

Випуск з проблеми:
«Інфекційні та паразитарні хвороби»
Підстава: рішення ПК
«Інфекційні та паразитарні хвороби»
Протокол № 11 від 23.04.2018 р.

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

ПРОГНОСТИЧНА МОДЕЛЬ ШВИДКОГО ТЕМПУ ПРОГРЕСУВАННЯ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЕПАТИТІ С

УСТАНОВИ-РОЗРОБНИКИ:

АВТОРИ:

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

УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ МОЗ УКРАЇНИ

**д.мед.н. ДУБИНСЬКА Г.М.,
к.мед.н. 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.,**

Суть впровадження: прогностична модель швидкого темпу прогресування фіброзу печінки, створена на підставі клініко-генетичних характеристик пацієнтів із хронічним гепатитом С.

Пропонується для впровадження у лікувально-профілактичних установах практичної охорони здоров'я (обласних, міських, районних) інфекційного профілю модель прогнозування швидкого темпу прогресування фіброзу печінки (ФП) у пацієнтів із хронічним гепатитом С (ХГС).

Дослідження проводилися в рамках НДР ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» «Визначення ролі поліморфізму Toll-подібних рецепторів у патогенезі інфекційних захворювань» (№ державної реєстрації 0113U005006, термін виконання 2013-2018 рр.).

ХГС є однією із найважливіших проблем гепатології, що пов'язано із його високою питомою вагою у структурі хронічних захворювань печінки. Для цієї хвороби характерне постійне прогресування і у частини пацієнтів цироз печінки є фінальним етапом її природнього перебігу. Трансформація ХГС у цироз відбувається протягом кількох десятиліть, в середньому – за 20-30 років від моменту інфікування, однак у одних пацієнтів цей час може прискорюватися, а у інших – подовжуватися. Швидкість прогресування фіброзу (ШПФ) – одна із ключових характеристик пацієнта, на якій базується прогноз перебігу та індивідуалізація лікувально-діагностичної тактики.

Автори поставили за мету оптимізувати прогнозування темпу формування ФП при ХГС на основі комплексної оцінки загальноклінічних, біохімічних показників і визначення молекулярно-генетичних маркерів.

Для реалізації поставленої мети було проведено крос-секційне когортне дослідження 166 пацієнтів із ХГС: чоловіків – 111 (66,9%), жінок – 55 (33,1%), віком від 20 до 63 років (середній – $40,3 \pm 0,7$). 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 ВГС методом ІФА з обов'язковим виявленням РНК ВГС у сироватці крові методом полімеразної

ланцюгової реакції в реальному часі з генотипуванням і визначенням вірусного навантаження. Пацієнти, інфіковані іншими гепатотропними вірусами та ВІЛ, з декомпенсованими соматичними захворюваннями, онкопатологією виключались із дослідження.

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, а також визначення генетичних маркерів (генотипи Gln/Gln, Gln/-, Gln/Leu, Leu/Leu та Leu/- гена TLR7). Стадію ФП за шкалою METAVIR встановлювали за допомогою методів FibroTest і транзйентної еластометрії зсувних хвиль 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, початок системного споживання ін'єкційних наркотиків), при відсутності цих фактів – за клінічними та лабораторними даними (перше виявлення антитіл до ВГС та/або рівня печінкових трансаміназ, що перевищує верхню межу норми (ВМН), наведене в амбулаторних картах). ШПФ обчислювали за формулою Т. Роynard (1997), шляхом ділення стадії ФП за METAVIR на час її формування та вимірювали в одиницях на рік (од/рік).

За результатами дослідження встановлено, що медіана розрахованої у 166 пацієнтів ШПФ склала 0,185 (0,098-0,750) од/рік, залежно від чого були виділені групи пацієнтів зі швидким (ШПФ > 0,185 од / рік) і повільним (ШПФ ≤ 0,185 од / рік) темпом прогресування ФП – по 83 особи.

З метою відбору найбільш інформативних ознак швидкого темпу прогресування ФП, був проведений однофакторний дисперсійний аналіз по 35 перемінним (загальноклінічні, біохімічні показники та молекулярно-генетичні маркери). В результаті визначено, що статистично значимий вплив на даний процес мають: чоловіча стать (F=8,14, p= 0,005), 1 генотип ВГС (F=4,28, p=0,040), рівень АЛТ вищий за 3 ВМН (F = 6,03, p = 0,015), рівні АСТ, ГГТП та загального білірубіну, що перевищують ВМН (F=33,02, p=0,000, F=30,98, p=0,000 та F=12,42,

$p=0,001$ відповідно), вживання алкоголю >40 г/добу ($F=4,64$, $p=0,033$), супутня патологія – хронічний холецистит та/або панкреатит ($F=32,19$, $p=0,000$) і цукровий діабет II типу ($F=7,55$, $p=0,007$), а також носійство нормального генотипу (Gln/Gln, Gln/-) гена TLR7 ($F=11,56$, $p=0,001$). Визначені фактори були включені в покроковий множинний дискримінантний аналіз, метою якого була побудова функцій, що дозволяють за оптимальним набором дискримінуючих перемінних прогнозувати віднесення пацієнта до групи швидкого або повільного темпу прогресування ФП при ХГС. Фінальна дискримінантна модель включала 5 ознак (рівні АСТ, ГГТП та загального білірубіну вищі за ВМН, хронічний холецистит та/або панкреатит і нормальний генотип (Gln/Gln, Gln/-) гена TLR7), кожна з яких мала високу статистичну достовірність та значний показник інформативності.

Класифікаційні лінійні дискримінантні функції ($\Phi_{ш}$ і $\Phi_{п}$), які дозволяють прогнозувати швидкий або повільний темп прогресування ФП при ХГС, мають наступний вигляд:

$$\Phi_{ш} = -11,14 + 4,93 \cdot X_1 + 6,59 \cdot X_2 + 8,16 \cdot X_3 + 2,80 \cdot X_4 + 3,17 \cdot X_5;$$

$$\Phi_{п} = -5,00 + 3,06 \cdot X_1 + 4,15 \cdot X_2 + 5,88 \cdot X_3 + 1,19 \cdot X_4 + 1,49 \cdot X_5,$$

де: X_1 – рівень АСТ вищий за ВМН, X_2 – наявність хронічного холециститу та/або панкреатиту, X_3 – нормальний генотип гена TLR7 (Gln/Gln, Gln/-), X_4 – рівень ГГТП вищий за ВМН, X_5 – рівень загального білірубіну вищий за ВМН (у випадку наявності ознаки вноситься коефіцієнт 1, при його відсутності – 0).

Функція (Φ), математично розраховане значення якої є більшим, вказує на групу приналежності пацієнта: при $\Phi_{ш} > \Phi_{п}$ прогнозується швидкий, а при $\Phi_{ш} < \Phi_{п}$ – повільний темп прогресування ФП при ХГС.

З метою отримання єдиної формули та створення шкали ризику швидкого темпу прогресування ФП при ХГС були враховані результати канонічного дискримінантного аналізу та отримана канонічна лінійна дискримінантна функція (КЛДФ):

$$\text{КЛДФ} = -3,52 + 1,07 \cdot X_1 + 1,39 \cdot X_2 + 1,30 \cdot X_3 + 0,92 \cdot X_4 + 0,96 \cdot X_5$$

При значенні КЛДФ від 0,872 і вище – ризик швидкого темпу прогресування ФП при ХГС є високим, від -0,872 і нижче – низьким, від -0,872 до 0,872 – помірним.

Безпомилковий прогноз отриманих моделей склав 82,5% (для швидкого темпу прогресування – 88,0%, для повільного – 77,1%), при проведенні крос-перевірки – 80,0%, що доводить високу ефективність та доцільність їх практичного застосування з метою оптимізації прогнозування швидкого темпу прогресування ФП при ХГС на основі простих характеристик, більшість з яких доступні для оцінки 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).