

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи
(Укрмедпатентінформ)

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

про наукову (науково-практичну) продукцію, отримано за результатами наукової, науково-технічної та науково-організаційної діяльності підприємств, установ, організацій Міністерства охорони здоров'я України, Міністерства освіти і науки України, Національної академії медичних наук України призначену для практичного застосування у сфері охорони здоров'я

м. Київ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Український центр наукової медичної інформації

та патентно-ліцензійної роботи

(Укрмедпатентінформ)

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

№ 16 – 2019

Випуск з проблеми:
«Інфекційні та паразитарні хвороби»
Підстава: рішення ПК
«Інфекційні та паразитарні хвороби»
Протокол № 15 від 04.12.2019 р.

НАПРЯМ ВПРОВАДЖЕННЯ:
ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

**ПРОГНОСТИЧНА МОДЕЛЬ ШВИДКОГО ТЕМПУ ПРОГРЕСУВАННЯ
ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ЧОЛОВІКІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ С**

УСТАНОВИ-РОЗРОБНИКИ:

**УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА
СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ
МОЗ УКРАЇНИ**

УКРМЕДПАТЕНТИНФОРМ МОЗ УКРАЇНИ

АВТОРИ:

**д.мед.н. ДУБИНСЬКА Г.М.,
к.мед.н. СИЗОВА Л.М.,
д.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 у чоловіків із хронічним гепатитом С, створена на підставі клініко-генетичних характеристик пацієнтів.

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

Дослідження проводилися в рамках НДР Української медичної стоматологічної академії «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. Загальновідомо, що розвиток фіброзних змін печінки є невід'ємною ланкою патогенезу і природного перебігу ХГС. У даний час ФП розглядається як процес, при якому певна кількість зовнішніх факторів взаємодіє з унікальною комбінацією чинників господаря, що і зумовлює значні відмінності в перебігу хвороби. Серед факторів, які впливають на швидкість прогресування фіброзу (ШПФ) при ХГС, виділяють фактори вірусу (генотип і квазівиди ВГС, рівень вірусного навантаження), господаря (тривалість захворювання, вік на момент інфікування старший за 40 років, чоловіча стать, ко-інфекція вірусами гепатиту В та/або ВІЛ, метаболічні фактори (інсулінорезистентність, стеатоз печінки, цукровий діабет II типу, порушення обміну заліза) і зовнішні (зловживання алкоголем, вплив токсинів та, зокрема, лікарських препаратів, паління тютюну та/або похідних канабіолу). Останнім часом увагу дослідників привертає пошук генетичних детермінант впливу на ШПФ, зокрема повідомляється, що існує залежність між даним процесом і носійством поліморфної алелі 11Leu гена TLR7.

Оскільки серед осіб чоловічої статі ХГС виявляється частіше і ШПФ має гендерну залежність, автори поставили за мету створити прогностичну модель

темпу прогресування ФП при ХГС у чоловіків на основі комплексної оцінки загально-клінічних, біохімічних показників і визначення молекулярно-генетичних маркерів.

Для реалізації поставленої мети було проведене крос-секційне когортне дослідження в яке увійшло 111 чоловіків із ХГС віком від 20 до 63 років, медіана (Me)=39,0 (34,0-46,0). 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/або ВІЛ, із декомпенсованими соматичними захворюваннями, онкопатологією виключались із дослідження.

Програма обстеження пацієнтів включала: оцінку скарг та анамнестичних даних із детальним аналізом медичної документації, фізикальний огляд, загально-клінічне дослідження периферичної крові, визначення біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки, а також генетичних маркерів (носіїство в геномі алелей 11Gln або 11Leu гена TLR7).

Стадію ФП за шкалою METAVIR встановлювали за допомогою методів FibroTest і транз'єнтної 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. Poynard (1997), шляхом ділення стадії ФП за METAVIR на час її формування та вимірювали в одиницях на рік (од/рік).

Для виявлення асоціацій окремих показників зі швидким темпом прогресування ФП у чоловіків із ХГС і створення прогностичної моделі використовували простий та множинний логістичний регресійний аналіз, діагностичну силу оцінювали за допомогою ROC-аналізу.

За результатами дослідження встановлено, що *Me* ШПФ, розрахованої у 111 обстежених чоловіків із ХГС, склала 0,222 (0,125-1,000), залежно від чого були виділені групи пацієнтів зі швидким (ШПФ \geq 0,222 од/рік) – 56 (50,5 %) і повільним (ШПФ $<$ 0,222 од/рік) темпом прогресування ФП – 55 (49,5 %).

В якості потенційних предикторів швидкого темпу прогресування ФП при ХГС у чоловіків були розглянуті та оцінені 30 показників (загально-клінічні, біохімічні, генетичні тощо). По кожному з них був проведений простий логістичний регресійний аналіз. Згідно отриманих результатів, статистично значимий вплив на ШПФ у чоловіків мали наступні фактори: вживання етанолу в дозі >40 г/добу (OR=2,40 [95 % CI 1,02-5,63], $p=0,042$), наявність хронічного холециститу в анамнезі (OR=2,94 [95 % CI 1.25-6.87], $p=0,013$), показник АЛТ вищий за 3 ВМН (OR=2,49 [95 % CI 1,08-5,74], $p=0,031$), показники АСТ, ГГТП вищі за ВМН (OR=6,94 [95 % CI 2,55-18,86], $p=0,000$ та OR=4,02 [95 % CI 1,82-8,87], $p=0,001$ відповідно), гіпербілірубінемія (OR=3,13 [95 % CI 1,31-7,46], $p=0,010$), а також носійство в геномі алелі 11Gln гена TLR7 (OR=3,62 [95 % CI 1,09-12,06], $p=0,036$).

Для створення прогностичної моделі визначені фактори були включені в покроковий множинний логістичний регресійний аналіз. У фінальну модель швидкого темпу прогресування ФП у чоловіків із ХГС увійшли 5 незалежних предикторів: носійство алелі 11Gln TLR7, вживання етанолу в дозі >40 г/добу, показники АСТ та ГГТП вищі за ВМН, гіпербілірубінемія. Створена модель продемонструвала статистичну значимість ($\chi^2=44,73$, $p=0,000$), високі операційні характеристики (чутливість – 76,8 %, специфічність – 74,5 %, загальна кількість правильних віднесень – 75,7 %) та відповідала загальноприйнятим критеріям «дуже гарної» прогностичної здатності (AUC ROC-кривої – 0,828), що доводить доцільність її практичного застосування.

Прогностична модель передбачає, що після внесення числових значень коефіцієнтів регресії у формулу, вірогідність (P) віднесення пацієнта чоловічої статі з ХГС до групи ризику швидкого темпу прогресування ФП може бути розрахована наступним чином:

$$P = \frac{1}{1 + 2,72^{-(-4,67 + 1,97 \cdot X_1 + 2,22 \cdot X_2 + 1,10 \cdot X_3 + 1,58 \cdot X_4 + 1,18 \cdot X_5)}}$$

де 2,72 – математична константа, -4,67 – константа рівняння регресії, X_1 – носійство алелі 11Gln TLR7, X_2 – вживання етанолу >40 г/добу, X_3 – показник АСТ вищий за ВМН, X_4 – показник ГГТП вищий за ВМН, X_5 – гіпербілірубінемія (у випадку наявності предиктора вноситься цифра 1, при його відсутності – 0).

Згідно загальноприйнятих критеріїв, розрахований показник $P > 0,5$ дозволяє віднести пацієнта чоловічої статі з ХГС до групи ризику швидкого темпу прогресування ФП.

Приводимо приклад розрахунку для пацієнта з наявністю всіх вказаних предикторів:

$$P = \frac{1}{1 + 2,72^{-(-4,67 + 1,97 \cdot 1 + 2,22 \cdot 1 + 1,10 \cdot 1 + 1,58 \cdot 1 + 1,18 \cdot 1)}} = 0,970$$

Отже, в даному випадку вірогідність швидкого темпу прогресування ФП складає 97,0 %.

Використання запропонованої прогностичної моделі у практичній діяльності надасть можливість із високою точністю прогнозувати вірогідність швидкого темпу прогресування ФП у чоловіків із ХГС і сформулювати пріоритетну щодо призначення противірусної терапії ХГС групу пацієнтів на основі комплексної оцінки простих характеристик, більшість із яких використовуються в рутинній клінічній практиці.

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