

На правах рукописи

КУХАРЕВА
Елена Ивановна

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГРУППЫ КРОВИ И ГЕНОТИПА
ИНТЕРЛЕЙКИНА-28В ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ
НА ОСНОВЕ ПЕГ-ИНТЕРФЕРОНА-АЛЬФА-2 И ДИНАМИКИ ФИБРОЗА
ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С 1 ГЕНОТИПА**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена на кафедре госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Огурцов Павел Петрович

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор
кафедры пропедевтики внутренних
болезней лечебного факультета
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.
И. М. Сеченова (г. Москва)

Маевская Марина Викторовна

Доктор медицинских наук, профессор
кафедры инфекционных болезней и
эпидемиологии ФГБОУ ВО
«Московский государственный
Медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» (г. Москва)

Знойко Ольга Олеговна

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Защита состоится «31» мая 2018 года в 13.00 на заседании диссертационного совета Д 212.203.18 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГБУЗ ГКБ им. В. В. Виноградова ДЗМ). С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <http://dissovet.rudn.ru/>.

Автореферат разослан «_____» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Киякбаев Гайрат Калужевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

Вирус гепатита С (ВГС) продолжает сохранять глобальную медико-социальную значимость в связи с распространенностью, высокой частотой развития осложнений и летальных исходов при обусловленных им заболеваниях печени, накладывая на общество значительное эпидемиологическое и экономическое бремя (Lavanchy D., 2011; Lozano R., 2012; Hanafinah K., 2013; WHO, 2014; Никитин И., 2015).

Основными задачами, стоящими перед противовирусной терапией (ПВТ) являются элиминация ВГС и регресс фиброза печени (ФП).

В Российской Федерации наиболее распространенным генотипом ВГС является генотип 1, самый трудный к излечению ПВТ с применением пегилированного интерферона-альфа-2 и рибавирина (Пег-ИФН- α -2+РБВ). Частота устойчивого вирусологического ответа (УВО) при хроническом гепатите С, 1 генотипа (ХГС (генотип 1)) на указанную терапию не превышает 40–50% и нередко сопровождается серьезными побочными эффектами (Sulkowski M., 2008; McNutchison J., 2009; Messina J., 2015).

С 2013 года для лечения ХГС (генотип 1) стали применяться безинтерфероновые схемы терапии полностью на основе препаратов прямого противовирусного действия (ПППД), спектр которых включает ингибиторы протеазы и полимеразы ВГС – NS3/4A, NS5A и NS5B, эффективность которых при первичном лечении достигла 89–97%, а при повторном – до 79% (Lawitz E., 2015; Foster G., 2015; Stedman C., 2014). Применение безинтерфероновых препаратов на сегодня считается оптимальным методом ПВТ (EASL 2016, 2017), но сопровождается новыми проблемами, которые связаны главным образом с возникновением к ним резистентности, с их несовместимостью со многими лекарствами для сопутствующих заболеваний, с малой экономической доступностью оригинальных препаратов (Pawlotsky J., 2013; Foster G., 2015), с не до конца исключённым повышением риска канцерогенеза на фоне их применения, возможным нарушением иммунологического контроля за неопластическими процессами в печени (Conti F. et al., 2016; Reig M. e al., 2016).

В этой связи препараты интерферонового ряда продолжают сохранять свою актуальность как для лечения первичных пациентов с ХГС (генотип 1), так и для повторной терапии, учитывая их относительную финансовую доступность, возможность преодоления с их помощью лекарственной устойчивости к ПППД (Osinusi A., 2014; Christoph S., 2016), их канцеропревентивными свойствами (Hsu C. S. et al., 2015). Важным недостатком интерфероновых схем терапии является невозможность выделить до начала терапии ту половину пациентов, которые ответят на лечение. Генотип С/С гена интерлейкина-28В (ИЛ-28В) позволял с вероятностью около 80% предполагать УВО, но частота этого маркера в популяции больных ХГС (генотип 1) составляет всего около 10%. Надёжных прогностических критериев исходов ПВТ до начала лечения для основной массы пациентов не было. О

благоприятном прогнозе или бесперспективности терапии у большинства больных можно было судить лишь по итогам первых 1–3 месяцев лечения (Andriulli A., 2014).

Одновременно встает задача уточнения противопоказаний к интерфероновой терапии (ИНФ-терапии) в связи с наличием противоречивых данных о ее влиянии на фиброгенез в печени. По данным одних авторов, на фоне лечения ХГС интерферонами отмечается регресс ФП, вне зависимости от УВО (Roynard T., 2002; Ивашкин В., 2011), по данным других работ регресса ФП или не происходит (Di Bisceglie A., 2007; Afdhal N., 2008), или отмечается его прогрессирование, вплоть до развития гепатоцеллюлярной карциномы (Goodman D., 2009; Baran B., 2014; Tamaki N., 2015).

Работ по прогнозированию ФП на фоне ИНФ-терапии практически нет, встречаются лишь единичные исследования в этом направлении, при этом обсуждается полиморфизм гена ИЛ-28В (Tamaki N., 2015).

В последнее время встречаются работы, в которых показана ассоциация между группой крови системы АВО, инфицированностью вирусами гепатита и фиброзом печени при ХГС (Shavakhi A., 2012; Донсков С., 2013).

Учитывая, что ген вещества Н, предшественника антигенов А и В группы крови системы АВО, и ген ИЛ-28В находятся на 19-й хромосоме человека, гены АВО и все гены интерферона-альфа (ИНФ- α) расположены на 9-й хромосоме человека, а рецепторы интерферона-лямбда3, ИНФ- α , антигенов системы АВО и Н в большом количестве экспрессируются на β -лимфоцитах (Ge D., Донсков С., 2013; Ершов И., 2012), есть вероятность взаимного влияния и перекрестной индукции генов, что в конечном итоге может отразиться на вирусологическом ответе при ИНФ-терапии и динамике фиброза печени.

Таким образом, с одной стороны – разработка простых и надежных критериев выделения пациентов с высокой вероятностью ответа на ИНФ-терапию, и с другой стороны – определение предикторов неблагоприятного воздействия на фиброобразование в печени являются актуальной научно-практической задачей.

Гипотеза: группа крови системы АВО, генотип ИЛ-28В и их сочетания могут прогнозировать эффективность ПВТ, на основе Пег-ИНФ-альфа-2 и динамику фиброза печени у пациентов с ХГС (генотип 1).

Цель исследования: определить прогностическую значимость группы крови системы АВО, генотипа интерлейкина-28В и их сочетаний для оценки эффективности ПВТ на основе Пег-интерферона-альфа-2 и динамики фиброза печени при ХГС (генотип 1).

Задачи исследования:

1. Установить прогностическую значимость группы крови, генотипа ИЛ-28В и их сочетаний для оценки эффективности ПВТ с применением Пег-ИНФ- α -2 в комбинации с рибавирином при ХГС (генотип 1).

2. Установить прогностическую значимость группы крови, генотипа ИЛ-28В и их сочетаний для оценки динамики фиброза печени на фоне ПВТ с применением Пег-ИНФ- α -2 в комбинации с рибавирином при ХГС (генотип 1).

3. Установить прогностическую значимость группы крови, генотипа ИЛ-28В и их сочетаний для оценки динамики фиброза печени при естественном течении ХГС (генотип 1).

Научная новизна

1. Впервые в мире изучено влияние группы крови, сочетаний группы крови и генотипа ИЛ-28В на эффективность ПВТ ХГС (генотип 1) на основе Пег-ИНФ- α -2 и динамику фиброза печени.

2. Впервые в мире установлена прогностическая значимость группы крови, сочетаний группы крови и генотипа ИЛ-28В для эффективности двухкомпонентной ПВТ (патент РФ №2578030). Наибольшую вероятность достижения УВО прогнозирует группа крови В(III), сочетание генотипа СС/ТТ и группы крови О(I), СТ/ТТ и группы крови А(II), СТ/ТТ, СТ/ТG и группы крови В(III). Наименьшую вероятность достижения УВО прогнозирует группа крови А(II), сочетание генотипов СТ/ТG, ТТ/ТТ, ТТ/ТG, ТТ/GG с группой крови О(I) и с группой крови А(II).

3. Впервые в мире установлена прогностическая значимость группы крови, сочетаний группы крови и генотипа ИЛ-28В для динамики фиброза печени у пациентов с ХГС (генотип 1) на фоне двухкомпонентной ПВТ (патент РФ №2623151). Наибольшую вероятность прогрессирования фиброза печени прогнозирует сочетание генотипов СТ/ТG, ТТ/ТТ, ТТ/ТG, ТТ/GG с группой крови А(II). Наибольшую вероятность отсутствия прогрессирования фиброза печени прогнозирует группа крови О(I), группа крови В(III), сочетание генотипов СС/ТТ, СТ/ТТ с группой крови А(II).

4. Впервые показано, что при естественном течении ХГС (генотип 1) наибольшую вероятность прогрессирования фиброза печени прогнозирует сочетание генотипа СТ/ТТ с группой крови О(I).

Практическая значимость:

1. Для прогнозирования эффективности ПВТ ХГС (генотип 1) с применением Пег-ИНФ- α -2 и рибавирина на этапе планирования определены ведущие сочетания группы крови и генотипа ИЛ-28В.

2. Установленная закономерность относительно роли группы крови, генотипа ИЛ-28В и их сочетаний для динамики фиброза печени, позволит на этапе планирования терапии выделить пациентов с высоким риском прогрессирования фиброза печени на фоне интерфероновых схем, которые должны стать приоритетной группой для назначения безинтерфероновой терапии.

3. Разработанные способы прогнозирования эффективности двухкомпонентной ПВТ (патент РФ №2578030) и динамики фиброза печени (патент РФ №2623151) являются определенным этапом в развитии персонализированного подхода к терапии и преоритизации пациентов для назначения различных схем ПВТ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Группа крови, сочетание группы крови и генотипа ИЛ-28В являются прогностическими предикторами эффективности двухкомпонентной ПВТ у

пациентов с ХГС (генотип 1). Группа крови В(III), сочетание генотипа СС/ТТ и группы крови О(І), СТ/ТТ и группы крови А(II), СТ/ТТ, СТ/ТG и группы крови В(III) относятся к прогностическим предикторам высокой вероятности достижения УВО. Группа крови А(II), сочетание генотипов СТ/ТG, ТТ/ТТ, ТТ/ТG, ТТ/ГG с группой крови О(І) и с группой крови А(II) являются прогностическими предикторами неэффективности ПВТ.

2. Группа крови, генотип ИЛ-28В и их сочетания прогнозируют динамику фиброза печени на фоне терапии с применением интерферонов у пациентов с ХГС (генотип 1). Сочетание группы крови А(II) с генотипами СТ/ТG, ТТ/ТТ, ТТ/ТG, ТТ/ГG является прогностическим предиктором высокой вероятности прогрессирования фиброза печени. Группа крови О(І), группа крови В(III), сочетание генотипов СС/ТТ, СТ/ТТ с группой крови А(II) – прогностические факторы низкой вероятности прогрессирования фиброза печени.

3. Сочетание генотипа СТ/ТТ и группы крови О(І) относится к прогностическому фактору вероятности прогрессирования фиброза печени при естественном течении ХГС (генотип 1).

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу гепатологического отделения Федерального государственного казенного учреждения «Главный клинический военный госпиталь» (ФГКУ ГКВГ, г. Голицыно) и Центра изучения печени медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (ЦИП МИ ФГАОУ ВО РУДН, г. Москва).

Апробация работы проведена на заседании кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики ФГАОУ ВО МИ РУДН 22.11.2017. Материалы диссертации доложены на внутриведомственной конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (ФГКУ ГКВГ, 2014 г., 2016 г.), научно-практической конференции «Актуальные проблемы клинической медицины» (Казахстан, г. Талдыкорган, 2016 г.), VI Всероссийской научно-практической конференции «Современные аспекты гематологии и гепатологии» (Москва, 2016 г.), 25-th Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL 2016) (Япония, г. Токио, 2016 г.).

Публикации: по результатам диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 3 работы в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 2 патента РФ на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертация написана на русском языке, изложена на 140 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 108

отечественных и 201 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 24 рисунками и 37 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В проспективное исследование включено 293 пациента с ХГС (генотип 1) старше 18 лет, которые наблюдались в гепатологическом отделении ФГКУ «Главный клинический военный госпиталь» и Центре изучения печени МИ РУДН в период с 2013 года по 2017 год. Сформированы две группы наблюдения. В первую группу (n = 237) вошли пациенты, которые впервые получали ПВТ Пег-ИНФ α -2+РБВ в течение 48 недель. Через 24 недели после окончания ПВТ пациенты в зависимости от вирусологического ответа были разделены на две подгруппы: первая подгруппа (n = 130) – пациенты, достигшие устойчивый вирусологический ответ (УВО(+)), вторая подгруппа (n = 107) – пациенты, не достигшие устойчивый вирусологический ответа (УВО(-)). Общая характеристика пациентов первой группы наблюдения представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов первой группы (n=237)

<i>Показатель</i>	<i>Значение</i>
Мужчины, n (%)	162 (68,4%)
Женщины, n (%)	75 (31,6%)
Возраст, годы, Ме (25; 75)	37 (32; 44)
ИМТ, кг/м ² , Ме (25; 75)	25 (23; 27)
Вирусная нагрузка, Ед/л, Ме (25; 75)	630000,0 (190000,0; 2550000,0)
АЛТ, Ед/л, Ме (25; 75)	78,0 (54,0; 72,5)
АСТ, Ед/л, Ме (25; 75)	54,0 (37,0; 78,0)
ГГТ, Ед/л, Ме (25; 75)	47,0 (31,0; 76,0)
Железо, мкмоль/л, Ме (25; 75)	26,0 (21,3; 29,7)
НОМА-IR, Ме (25; 75)	2,1 (1,8; 2,1)
Холестерин, ммоль/л, Ме (25; 75)	4,6 (4,0; 5,1)
Генотип СС/ТТ гена ИЛ-28В, n (%)	60 (25,3%)
Генотип СТ/ТТ гена ИЛ-28В, n (%)	59 (24,9%)
Генотип СТ/ТГ гена ИЛ-28В, n (%)	77 (32,5%)
Генотип ТТ/ТТ(ТГ, GГ) гена ИЛ-28В, n (%)	41 (17,3%)
Группа крови О(I), n (%)	72 (30,4%)
Группа крови А(II), n (%)	82 (34,6%)
Группа крови В(III), n (%)	68 (28,7%)
Группа крови АВ(IV), n (%)	15 (6,3%)
Стадия фиброза печени F0-F1, n (%)	119 (50,2%)
Стадия фиброза печени F-2, n (%)	76 (32,1%)
Стадия фиброза печени F3-F4, n (%)	42 (17,7%)

Вторая группа наблюдения (n = 172) представлена пациентами с ХГС (генотип 1), которым была выполнена парная биопсия печени или парная транзитная эластография. Медиана лет между исследованиями составила 3,4 (3,2; 3,5). В основную группу (n = 116) вошли пациенты с ХГС (генотип 1), выделенные из первой группы наблюдения, которые получили противовирусную терапию (ПВТ(+)) Пег-ИНФ α -2+РБВ в течение 48 недель и в

зависимости от ответа разделены на две подгруппы: первая подгруппа, n = 66, пациенты с УВО(-), вторая подгруппа, n = 50, пациенты с УВО(+). В группу контроля (n = 56) вошли пациенты с ХГС (генотип 1), не получавшие противовирусной терапии (ПВТ(-)). Возраст пациентов при заражении в обеих группах представлен молодым (медиана лет в основной группе составила 37,5 (33,0; 43,0), в контрольной 35,5 (30,0; 42,0)), что исключает его независимое влияние в данной возрастной группе на прогрессирование фиброза печени и позволяет не делать на него поправки при расчетах. Сравнительная характеристика пациентов второй группы наблюдения представлена в Таблице 2. Пациенты в основной группе имели выше активность трансаминаз и чаще стадию ФП F-3, что является закономерным, так как оба показателя ориентируют на первоочередность назначения ПВТ.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика пациентов второй группы наблюдения (n = 172)

<i>Показатели</i>	<i>Основная группа ПВТ(+) (n=116)</i>	<i>Группа контроля ПВТ(-) (n=56)</i>	<i>Уровень значимости, p</i>
Возраст, лет	37,5 (33,0; 43,0)	35,5 (30,0; 42,0)	0,1
Мужчины, n (%)	81 (69,8%)	42 (75%)	0,3
Женщины, n (%)	35 (30,2%)	14 (25%)	
ИМТ, кг/м ² , Ме (25; 75)	25,0 (23; 26,0)	24,0 (24,0; 27,0)	0,9
Вирусная нагрузка, Ед/мл, Ме (25; 75)	730000,0 (202500; 3150000)	500000 (2525000; 1200000)	0,3
АЛТ, Ед/л, Ме (25; 75)	77,0 (49,8; 126,8)	47,5 (35,0; 71,4)	<0,05
АСТ Ед/л, Ме (25; 75)	45,6 (35,3; 77,5)	36,0 (27,0; 45,8)	<0,05
ГГТ, Ед/л, Ме (25; 75)	45,0 (26,0; 76,6)	45,0 (34,3; 58,7)	0,6
НОМА-IR, Ме (25; 75)	2,0 (2,0; 3,0)	2,0 (1,5; 2,4)	0,07
Железо, мкмоль/л, Ме (25; 75)	25,8 (22,3; 28,9)	26,0 (21,7; 29,1)	0,8
Холестерин, ммоль/л, Ме (25; 75)	4,6 (4,0; 5,1)	4,6 (4,0; 5,3)	0,8
Группа крови, n (%)			0,2
О (I)	29 (25,0%)	16 (28,6 %)	
А(II)	48 (41,4%)	29 (51,8 %)	
В(III)	31 (26,7%)	7 (12,5 %)	
AB(IV)	8 (6,9%)	4 (7,1 %)	
ИЛ-28В (rs 12979860/ 8099917), n (%)			0,4
СС/ТТ	33 (28,4%)	12 (21,4%)	
СТ/ТТ	28 (24,2%)	13 (23,3%)	
СТ/ТG	39 (33,6%)	26 (46,4%)	
ТТ/ТТ (ТG, GГ)	16 (13,8 %)	5 (8,9%)	
Стадия фиброза печени, n (%)			0,01
F-0	23 (19,8%)	15 (26,8%)	
F-1	39 (33,6%)	27 (48,2%)	
F-2	32 (27,6%)	13 (23,2%)	
F-3	22 (19,0%)	1 (1,8%)	

В исследование не включались пациенты, ранее проходившие ПВТ, пациенты с этаноловым и лекарственным фактором поражения печени, с ко-

инфекцией вируса гепатита В, болезнью Вильсона – Коновалова, аутоиммунным гепатитом, наследственным гемохроматозом, пациенты с ВГС и синдромом перегрузки железа, с ВИЧ-инфекцией, пациенты с гипотиреозом. В первую группу наблюдения не включались пациенты с циррозом печени класса В-С по Чайлд-Пью, во вторую группу наблюдения не включались пациенты с циррозом печени.

Пациентам обеих групп проводилось клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Исследовался общеклинический и биохимический анализ крови, уровень инсулина с последующим определением инсулинорезистентности (ИР) с применением НОМА-индекса (IR). Критерием наличия ИР считались значения $\text{НОМА-IR} > 2$. Группа крови системы АВО определялась перекрестным способом, со стандартными эритроцитами и с цоликлонами. Генетическое исследование крови включало в себя определение однонуклеотидных полиморфизмов в rs12979860 и rs8099917 гена ИЛ-28В. Исследовался геном ВГС с генотипированием и оценкой вирусной нагрузки (ВН). В первой группе наблюдения ВН оценивалась до начала ПВТ и далее – через 4, 12, 24, 48 недель терапии и через 24 недели после окончания ПВТ. Если РНК ВГС не обнаруживалась, использовали качественный тест с порогом чувствительности в 15 МЕ/мл. Во второй группе наблюдения оценивалась исходная ВН. Высокой ВН считался уровень РНК $> 400\ 000$ МЕ/мл. Фиброз печени по METAVIR у 214 (73,0%) пациентов оценен морфологически и у 79 (27,0%) путем эластографии. Эластография проводилась на базе ЦИП РУДН на аппарате Fibroscan. Пункционная биопсия печени и патологогистологическое исследование образцов проводилось на базе ФГКУ ГКВГ. Манипуляция проводилась аппаратом PRO-MAG ULTRA с использованием иглы для мягкой биопсии размером 16Gx200 мм под контролем ультразвукового аппарата. Обязательным условием было наличие не менее 10 портальных трактов.

Статистическая обработка данных проведена на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS statistics 22. В ходе проверки вида распределения количественных данных с помощью критерия Шапиро – Уилка выявлено отклонение от нормального, в связи с чем описательная статистика непрерывных количественных данных представлена в виде медианы (Me) и значений 25%-го нижнего и 75%-го верхнего квартилей (через точку с запятой). Категориальные переменные представлены в виде абсолютных и относительных частот. Для сравнения групп использовали непараметрическую статистику, так как, при проверке на нормальность с помощью критерия Шапиро – Уилка большинство вариационных рядов не являлись выборками с нормальным распределением. При сравнении независимых переменных в двух группах применялся критерий U Манна – Уитни, в трех и более группах при сравнении непрерывных переменных применялся критерий Краскала – Уоллиса, при сравнении категориальных переменных критерий медианы. Сравнительный анализ между категориальными переменными проводился путем составления таблиц

сопряженности, независимость признаков оценивалась критерием хи-квадрат Пирсона (χ^2), точным критерием Фишера, угловым преобразованием Фишера (критерий ϕ^*). Для бинамиальных факторов риска (градация есть/нет) рассчитывалось отношение шансов (ОШ) развития исхода и 95%-й доверительный интервал (ДИ) для него. Для бинамиальных данных рассчитаны чувствительность и специфичность параметра с точки зрения их прогностической значимости. Для комплексной оценки интервальных и категориальных данных применен дискриминантный анализ (общие модели дискриминантного анализа (GDA)) и бинарная логистическая регрессия с оценкой ОШ и 95%-й ДИ для него. Для оценки качества классификации применялся ROC-анализ. Двухсторонний уровень значимости (p) менее 0,05 демонстрировал статистическую значимость.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ вирусологического ответа в первой группе наблюдения

Устойчивый вирусологический ответ в ходе противовирусной терапии с применением Пег-ИНФ α -2+РБВ достигли 130 пациентов, что составило 54,9%.

Однофакторный анализ эффективности двухкомпонентной ПВТ

В одномерный анализ включены: пол, возраст при заражении, индекс массы тела (ИМТ), ВН, уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) аспартатаминотрансферазы (АСТ), холестерина, НОМА-IR, стадия ФП, генотипы гена ИЛ-28В, быстрый вирусологический ответ (БВО), группа крови. В ходе анализа выявлена взаимосвязь ($p < 0,05$) между УВО(+) и такими переменными как низкая ВН, повышенный уровень АЛТ, АСТ, уровень НОМА-IR ≤ 2 , стадия ФП F-2, генотипы СС/ТТ, СТ/ТТ гена ИЛ-28В, наличие быстрого вирусологического ответа (БВО(+)), группа крови В(III). Ассоциация между группой крови В(III) и УВО(+) в ходе настоящего анализа была выявлена впервые. Результаты анализа представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Одномерный анализ эффективности ПВТ в зависимости от исходных характеристик и группы крови ($n = 237$)

Переменные	Группа пациентов УВО(+) ($n=130$; 54,9%)	Группа пациентов УВО(-) ($n=107$; 45,1%)	Уровень значимости, p
Пол (абс., %)			
Мужчины	88 (54,3%)	74 (45,%)	0,9
Женщины	42 (56,0%)	33 (44,0%)	
Возраст (абс., %)			
>45 лет	27 (47,4%)	30 (52,6%)	0,3
<45 лет	103 (57,2%)	77 (42,8%)	
ИМТ, кг/м ² , Ме (25; 75)	25,0 (23,0; 27,0)	25,0 (23,0; 27,0)	0,1
Вирусная нагрузка, МЕ/мл, Ме (25; 75)	390000 (160000; 2500000)	1200000 (232500; 2950000)	0,02

Продолжение Таблицы 3

<i>Переменные</i>	<i>Группа пациентов УВО(+) (n=130; 54,9%)</i>	<i>Группа пациентов УВО(-) (n=107; 45,1%)</i>	<i>Уровень значимости, p</i>
АЛТ, Ед/л, Ме (25; 75)	80,0 (56,0; 129,5)	67,0 (45,0; 114,0)	0,008
АСТ Ед/л, Ме (25; 75)	56,0 (38,0; 82,7)	50,5 (34,0; 67,0)	0,04
НОМА-IR, Ме (25; 75)	2,0 (1,7; 3,0)	2,2 (2,0; 3,5)	0,04
Холестерин, ммоль/л Ме (25; 75)	4,7 (4,0; 5,2)	4,5 (4,0; 5,0)	0,1
Стадия ФП F 0-1, (абс., %)	61(51,3%)	58 (48,3%)	>0,05
Стадия ФП F-2, (абс., %)	50 (65,8%)	26 (34,2%)	<0,001
Стадия ФП F 3-4, (абс., %)	19 (45,2%)	23 (54,8%)	<0,05
ИЛ-28 (rs12979860/rs8099917) (абс., %)			
СС/ТТ	45 (75,0%)	15 (25,0%)	<0,001
СТ/ТТ	41 (69,5%)	18 (30,5%)	<0,001
СТ/ТG	32 (41,6%)	45 (58,4%)	>0,05
ТТ/ТТ (ТG, GГ)	12 (29,3%)	29 (70,7%)	<0,001
БВО (+), (абс., %)	62 (66,0%)	32 (34,0%)	<0,005
БВО (-), (абс., %)	68 (47,6%)	75 (52,4%)	>0,05
Группа крови О(I), (абс., %)	34 (47,2%)	38 (52,8%)	>0,05
Группа крови А(II), (абс., %)	33 (40,2%)	49 (59,8%)	<0,001
Группа крови В(III), (абс., %)	54 (79,4%)	14 (20,6%)	<0,001
Группа крови АВ(IV), (абс., %)	9 (60,0%)	6 (40,0%)	>0,05

Отдельно проанализирована эффективность терапии в сочетаниях группы крови с ВН, БВО, стадией ФП и в сочетаниях генотипа ИЛ-28В с ВН, БВО и стадией ФП. В результате было выявлено, что у пациентов с группой крови В(III) УВО(+) был вне зависимости от БВО (<0,05), стадии ФП ($p < 0,05$) и ВН ($p < 0,005$). У пациентов с генотипом СС/ТТ УВО(+) был вне зависимости от ВН ($p = 0,025$), БВО ($p = 0,02$), но при стадии ФП F3-F4 различий в вирусологическом ответе не получено ($p > 0,05$).

Анализ роли предикторов в прогнозе эффективности ПВТ

Для оценки роли предикторов, влияющих на достижение УВО, применена бинарная логистическая регрессия с формированием двух моделей. В Модель (А) включены предикторы с $p < 0,05$, полученные в ходе одномерного анализа, кроме группы крови В(III), в Модель (В) дополнительно включена группа крови В(III). В Модели (А) из всех предикторов, имеющих влияние на УВО в однофакторном анализе, роль в эффективности ПВТ имели генотип СС/ТТ, генотип СТ/ТТ и низкая ВН. В зависимости от влияния на УВО факторы, распределились следующим образом: генотип СС/ТТ (ОШ = 2,089; 95%-й ДИ 1,451–3,008; $p < 0,001$), генотип СТ/ТТ (ОШ = 1,776; 95%-й ДИ 1,242–2,540; $p = 0,002$), низкая ВН (ОШ = 1,616; 95%-й ДИ 1,194–2,187; $p = 0,002$). Точность исполнения прогноза Модели (А) составила 72,8%. При включении в анализ группы крови В(III) (Модель В), порядок факторов, влияющих на

достижение УВО, изменился, при этом максимальное влияние на УВО(+) имела группа крови В(III) (ОШ = 3,201; 95%-й ДИ 2,123–4,828; $p < 0,001$), затем генотип СС/ТТ (ОШ = 2,846; 95%-й ДИ 1,876–4,318; $p < 0,001$), далее генотип СТ/ТТ (ОШ = 2,440; 95%-й ДИ 1,608–3,704; $p < 0,001$) и низкая ВН (ОШ = 1,773; 95%-й ДИ 1,263–2,488; $p < 0,001$). Точность исполнения прогноза Модели (В) составила 81,2%. Результаты анализа представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Многофакторный анализ зависимости устойчивого вирусологического ответа от исходных характеристик (Модель А) и от исходных характеристик и группы крови В(III) (Модель В) (n=237)

Переменные	Всего пациентов, n = 237			
	Модель (А)		Модель (В)	
	ОШ (95%-й ДИ)	Уровень значимости, р	ОШ (95%-й ДИ)	Уровень значимости, р
ИЛ-28 (СС/ТТ)	2,089 (1,451–3,008)	<0,001	2,846 (1,876–4,303)	<0,001
ИЛ-28В (СТ/ТТ)	1,776 (1,242–2,540)	0,002	2,440 (1,608–3,704)	<0,001
Низкая ВН	1,616 (1,194–2,187)	0,002	1,773 (1,263–2,488)	0,001
АЛТ>2 норм	1,431 (0,884–2,315)	0,14	1,671 (0,942–2,966)	0,079
Стадия ФП, F-2	1,348 (0,988–1,839)	0,06	1,213 (0,864–1,702)	0,26
БВО(+)	1,187 (0,879–1,604)	0,26	1,153 (0,830–1,601)	0,39
НОМА-IR < 2	1,033 (0,740–1,443)	0,84	1,009 (0,700–1,456)	0,96
Группа крови В(III)	–	–	3,201 (2,123–4,828)	<0,001

Для оценки качества классификации применен ROC-анализ по характеристической кривой. Площадь под кривой AUC Модели (А) (Рисунок 1) составила 0,712 (95%-й ДИ 0,644–0,780; $p < 0,001$), чувствительность 78,4%, специфичность 64,4%; Модели (В) (Рисунок 2) составила 0,781 (95%-й ДИ 0,79–0,843; $p < 0,001$), чувствительность составила 86,2%, специфичность 67,2%.

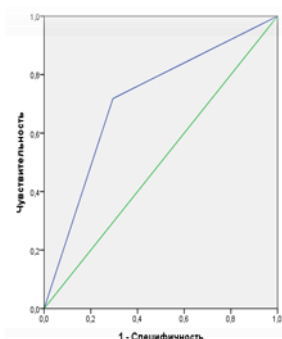


Рисунок 1 – Анализ ROC-кривой прогностической Модели (А)

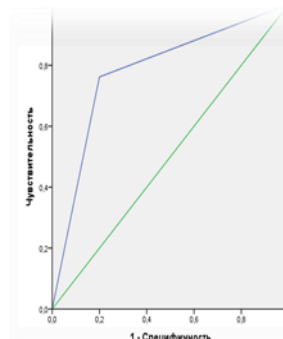


Рисунок 2 – Анализ ROC-кривой прогностической Модели (В)

Дискриминантный анализ

Для классификации переменных с целью выявления факторов, влияющих на определение пациента к группе по вирусологическому ответу, был применен дискриминантный анализ. В анализ были включены: пол, возраст при заражении, ИМТ, НОМА-IR, уровень АЛТ, АСТ, холестерин, исходная ВН, БВО, стадия ФП, генотипы гена ИЛ-28В (СС/ТТ, СТ/ТТ, СТ/ТГ, ТТ/ТТ (ТГ, GG)), группа крови (О(I), А(II), В(III), АВ(IV)). Согласно критерия лямбда Уилкса, статистически значимы для определения принадлежности пациента к группе по вирусологическому ответу будут возраст при заражении ($p = 0,025$), стадия ФП ($p = 0,027$), сочетание генотипа ИЛ-28В и БВО ($p = 0,043$) и сочетание группы крови и генотипа ИЛ-28В (группа крови/генотипа ИЛ-28В) ($p < 0,000001$). Учитывая уровень значимости $p < 0,000001$ критерия Фишера, наибольшее влияние на определение принадлежности пациента к группе по вирусологическому ответу будет иметь сочетание группы крови и генотипа ИЛ-28В (Таблица 5).

Таблица 5 – Дискриминантный анализ предикторов вирусологического ответа при противовирусной терапии ХГС (генотип 1) с применением Пег-ИНФ-альфа-2 и рибавирина методом GDA ($n = 237$)

Факторы	F (критерий Фишера)	Уровень значимости, p
Возраст при диагностике, лет	5,16	0,024
ИМТ, кг/м ²	0,19	0,66
Вирусная нагрузка, МЕ/мл	0,65	0,42
АЛТ, Ед/л	3,16	0,07
АСТ, Ед/л	2,87	0,09
НОМА-IR	1,74	0,18
Стадия фиброза печени	4,62	0,03
Сочетание группы крови и генотипа ИЛ-28В	15,14	<0,000001
Сочетание генотипа ИЛ-28В и БВО	4,55	0,03
Сочетание группы крови, генотипа ИЛ-28В, БВО	1,27	0,27

Исходя из результатов классификационного анализа, следующим этапом стал анализ вероятности УВО(+) среди сочетаний генотипов ИЛ-28В и групп крови. Анализ выполнен в виде долевого сравнения с применением углового преобразования Фишера отдельно для каждого сочетания и в виде бинарной логистической регрессии, с оценкой ОШ УВО(+) в сочетаниях между группами крови.

Роль сочетаний генотипа ИЛ-28В и группы крови в прогнозировании эффективности двухкомпонентной ПВТ у пациентов с ХГС (генотип 1)

Оценка эффективности УВО путем долевого сравнения сочетаний группы крови и генотипа ИЛ-28В

В результате анализа получено: доли пациентов с группой крови О(I) в сочетании с генотипом СС/ТТ ответивших и не ответивших на ПВТ статистически значимо различалась и соответственно составили 95,8% и 4,2%

($p = 0,025$); доли пациентов с группой крови O(I) в сочетании с генотипом СТ/ТG, ответивших и не ответивших на ПВТ, статистически значимо различалась и соответственно составили 18,7 и 81,3% ($p = 0,005$); доли пациентов с группой крови A(II) в сочетании с генотипом СТ/ТТ, ответивших и не ответивших на ПВТ, статистически значимо различалась и соответственно составили 91,3% и 8,7% ($p = 0,025$); доли пациентов с группой крови A(II) в сочетании с генотипами СТ/ТG, ТТ/ТТ (ТG, GГ), ответивших и не ответивших на ПВТ, статистически значимо различалась и соответственно составили 2,6% и 97,4% ($p = 0,025$); доли пациентов с группой B(III) в сочетании с генотипами СТ/ТG, СТ/ТТ ответивших и не ответивших на ПВТ, статистически значимо различалась и соответственно составили 87,1% и 12,9%, 84,6% и 15,4% ($p = 0,01$). Оценить УВО в группе крови АВ(IV) сложно из-за малой выборки пациентов с данной группой крови. Результаты представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Анализ ассоциаций генотипа ИЛ-28В и группы крови в зависимости от результата противовирусной терапии ($n = 237$)

Группа крови	ИЛ-28В		УВО(+), абс. (%) $n=130$ (54,9%)	УВО(-), абс. (%) $n=107$ (45,1%)
	rs12979860	rs 8099917		
O(I)	C/C	T/T	23 (95,8%)*	1 (4,2%)
	C/T	T/T	4 (25%)	12 (75%)
	C/T	T/G	3 (18,7%)	13 (81,3%)**
	T/T	T/T, T/G, G/G	4 (25,0%)	12 (75,0%)
A(II)	C/C	T/T	11(55%)	9 (45%)
	C/T	T/T	21 (91,3%)*	2 (8,7%)
	C/T	T/G	1 (2,6%)	38 (97,4%)*
	T/T	T/T G/G		
B(III)	C/C	T/T	8 (66,7%)	4 (33,3%)
	C/T	T/T	11 (84,6%***)	2 (15,4%)
	C/T	T/G	27 (87,1%***)	4 (12,9%)
	T/T	T/G, T/T, G/G	8 (66,7%)	4(33,3%)
AB(IV)	C/C	T/T	3 (75%)	1 (25%)
	C/T	T/T	5 (71,4%)	2 (28,6%)
	C/T	T/G		
	T/T	T/G, T/T,G/G	1 (25%)	3(75%)

Примечание:* – $p = 0,025$, ** – $p = 0,005$; *** – 0,01

Оценка отношения шансов УВО для сочетаний группы крови и генотипа ИЛ-28В (бинарная логистическая регрессия)

Сформированы три модели: Модель (1) – генотип СС/ТТ в сочетании с группами крови, Модель (2) – генотип СТ/ТТ в сочетании с группами крови, Модель (3) – генотипы СТ/ТG, ТТ/ТТ (ТG, GГ) в сочетании с группами крови. В анализ не включена группа крови АВ(IV) из-за малой выборки. Согласно классификационной таблицы, построенные модели имеют хорошую предсказательную способность. Критерий значимости Вальд для Модели (1) составил 43,738, для Модели (2) – 33,898, для Модели (3) – 43,651, указывая на

высокую значимость сочетаний генотипа ИЛ-28В и группы крови для прогноза эффективности ПВТ, основанной на интерферонах.

В ходе анализа с учетом экспонент коэффициентов EXP (В) и их ДИ в зависимости от влияния на УВО сочетания генотипа ИЛ-28В и группы крови распределились следующим образом: в Модели (1): СС/ТТ и группа крови О(І), ОШ УВО(+) = 4,089 (95%-й ДИ 2,4–6,8; $p < 0,001$), СС/ТТ и группа крови А(ІІ), ОШ УВО(+) = 1,5 (95%-й ДИ 1,017–2,421; $p = 0,042$), СС/ТТ и группа крови В(ІІІ), ОШ УВО(+) = 0,316 (95%-й ДИ 0,185–1,254; $p = 0,5$). Точность исполнения прогноза Модели (1) составила 70,9%. В Модели (2): СТ/ТТ и группа крови А(ІІ), ОШ УВО(+) = 3,7 (95%-й ДИ 2,259–5,921; $p < 0,001$), СТ/ТТ и группа крови В(ІІІ), ОШ УВО(+) = 2,4 (95%-й ДИ 1,447–31,294; $p = 0,003$), СТ/ТТ и группа крови О(І), ОШ УВО(+) = 0,685 (95%-й ДИ 0,430–1,09; $p = 0,1$). Точность исполнения прогноза Модели (2) составила 67,6%. В Модели (3): СТ/ТГ, ТТ/ТТ (ТГ, GГ) и группа крови В(ІІІ), ОШ УВО(+) = 4,6 (95%-й ДИ 2,0–10,3; $p < 0,0001$), СТ/ТГ, ТТ/ТТ (ТГ, GГ) и группа крови О(І), ОШ УВО(+) = 0,1 (95%-й ДИ 0,046–0,292; $p < 0,001$), СТ/ТГ, ТТ/ТТ (ТГ, GГ) и группа крови А(ІІ), ОШ УВО(+) = 0,01 (95%-й ДИ 0,01–0,082; $p < 0,0001$). Точность исполнения прогноза Модели (3) составила 78,1% (Таблица 7).

Таблица 7 – Коэффициенты уравнения бинарной логистической регрессии; оценка вероятности устойчивого вирусологического ответа для сочетаний генотипа ИЛ-28В и группы крови у пациентов с ХГС (генотип 1) в ходе двухкомпонентной ПВТ ($n = 237$)

Предикторы (ИЛ-28В (rs12979860/rs 8099917)/группа крови)	В	Sig	EXP (В)	95%-й ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
СС/ТТ					
– О(І)	1,397	<0,0001	4,04	2,4	6,817
– А(ІІ)	0,450	0,042	1,56	1,01	2,421
– В(ІІІ)	-1,151	0,541	0,316	0,185	1,254
СТ/ТТ					
– О(І)	-0,378	0,1	0,685	0,430	1,09
– А(ІІ)	1,297	<0,0001	3,658	2,259	5,921
– В(ІІІ)	0,741	0,003	2,476	1,447	31,294
СТ/ТГ, ТТ/ТТ(ТГ,GГ)					
– О(І)	-2,155	<0,0001	0,1	0,046	0,292
– А(ІІ)	-4,520	<0,0001	0,011	0,01	0,082
– В(ІІІ)	1,517	<0,0001	4,5	2,012	10,3

Примечание: В – коэффициент в уравнении логистической регрессии при соответствующем предикторе; Sig – значимость коэффициента В, Exp (В) – отношение шансов УВО при изменении предиктора на одну единицу.

Для оценки качества бинарной классификации применен ROC-анализ по характеристической кривой: площадь под кривой АUC для Модели 1 (Рисунок 3) составила 0,714 (95%-й ДИ 0,647–0,780; $p < 0,001$), чувствительность 66,2%, специфичность 76,6%; для Модели 2 (Рисунок 4) составила 0,679 (95%-й ДИ

0,647–0,780; $p < 0,001$), чувствительность 78,5%, специфичность 53,3%; площадь под кривой AUC для Модели 3 (Рисунок 5) составила 0,764 (95%-й ДИ 0,699–0,828; $p < 0,001$), чувствительность 93,8%, специфичность 58,9%.

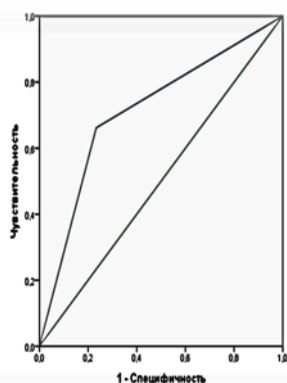


Рисунок 3 – Анализ ROC-кривой прогностической Модели 1

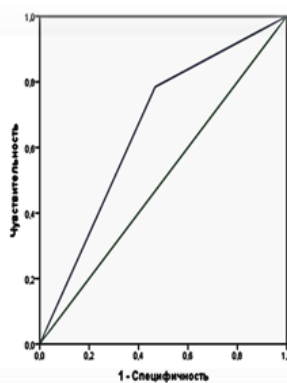


Рисунок 4 – Анализ ROC-кривой прогностической Модели 2

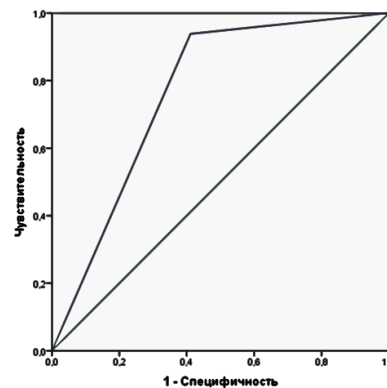


Рисунок 5 – Анализ ROC-кривой прогностической Модели 3

Анализ динамики фиброза печени во второй группе наблюдения

В ходе оценки динамики ФП в подгруппе пациентов получавших ПВТ и не достигших УВО (ПВТ(+)/УВО(-)) ($n=66$) у 28 (42,4%) пациентов отмечалась отрицательная динамика фиброза печени (ОДФП). В подгруппе пациентов получавших ПВТ и достигших УВО (ПВТ(+)/УВО(+)) ($n = 50$) только у 3 (6,0%) пациентов выявлена ОДФП. В группе контроля (ПВТ(-)) ($n = 56$) у 15 (26,8%) пациентов была ОДФП. В ходе сравнения подгрупп основной группы с контрольной группой выявлено, что в подгруппе ПВТ(+)/УВО(-), со статистической значимостью $p = 0,025$ пациенты чаще имели ОДФП.

Анализ динамики фиброза печени у пациентов, не ответивших на ПВТ в зависимости от основных исходных показателей

При сравнении количественных показателей в подгруппе ПВТ(+)/УВО(-) основной группы в зависимости от динамики ФП статистически значимых различий не выявлено. При анализе качественных показателей с помощью критерия медианы выявлены различия в группах крови ($p = 0,014$) и генотипе гена ИЛ-28В ($p = 0,001$). При анализе структуры динамики ФП в зависимости от группы крови (Рисунок 6) выявлено, что у пациентов с группой крови А(II) в 92,0% встречается ОДФП, ОШ ОДФП = 37,4 (95%-й ДИ 7,193–194,215; $p < 0,05$). У пациентов с группой крови О(I) в 87,2% отсутствовала ОДФП, ОШ ОДФП = 0,041 (95%-й ДИ 0,005–0,334; $p < 0,05$). У пациентов с группой крови В(III) в 100% отсутствовала ОДФП. В ходе анализа структуры ФП в зависимости от генотипа ИЛ-28В (Рисунок 7) выявлено, что генотип СТ/ТТ в 3,6 раза чаще встречался среди пациентов с положительной динамикой ФП (ПДФП), ОШ ПДФП = 19,6 (95%-й ДИ 4,320–88,936; $p < 0,05$). Генотипы СТ/ТГ, ТТ/ТТ (ТГ, GG) в 82,8% встречались при ОДФП, ОШ ОДФП = 8,3 (95%-й ДИ 2,390–28,481; $p < 0,05$).

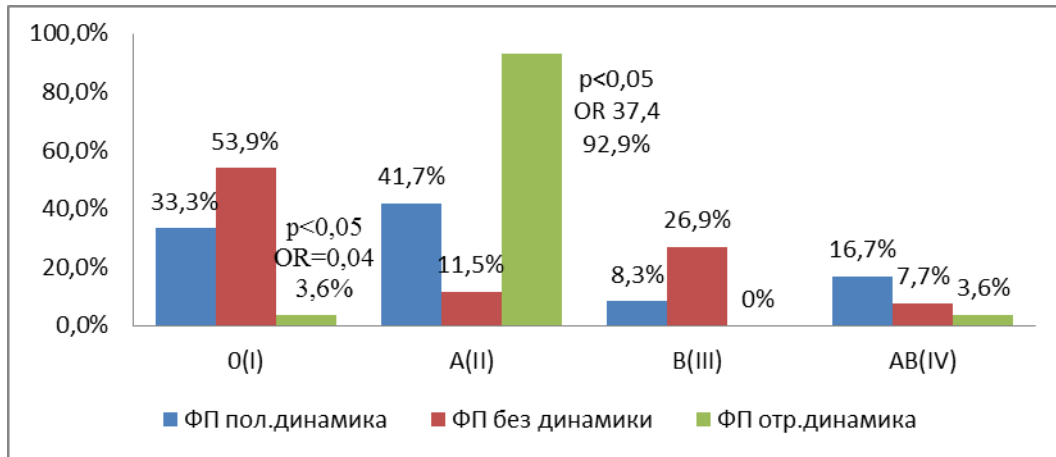


Рисунок 6 – Частота встречаемости групп крови при различной динамике фиброза печени у пациентов с ХГС (генотип 1), не ответивших на ПВТ, основанной на интерферонах (n = 66)

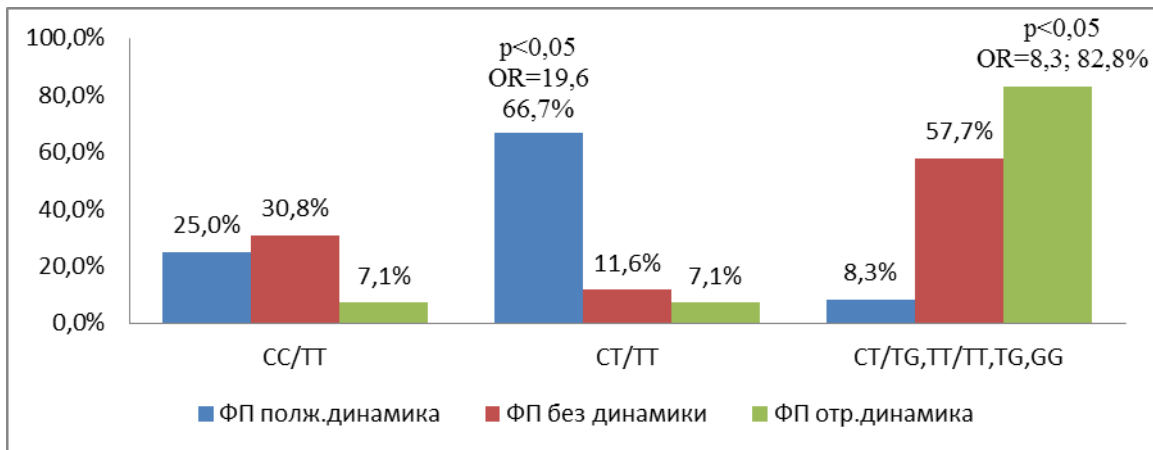


Рисунок 7 – Частота встречаемости аллельных вариаций гена ИЛ-28В при различной динамике фиброза печени у пациентов с ХГС (генотип 1), не ответивших на ПВТ, основанной на интерферонах (n = 66)

Анализ динамики фиброза печени у пациентов, не получавших ПВТ в зависимости от основных исходных показателей

При сравнении количественных показателей в группе контроля (ПВТ(-)) в зависимости от динамики ФП различий не выявлено. Напротив, при анализе качественных показателей выявлены различия в генотипах ИЛ-28В, $p = 0,004$ и группе крови А(II), $p = 0,005$. Генотип СТ/ТТ в 4,4 раза чаще встречался среди пациентов с ОДФП, ОШ ОДФП = 8,2 (95%-й ДИ 2,0–32,7; $p < 0,05$). Генотип СТ/ТГ, ТТ/ТТ (ТГ, GG) в 2,5 раза чаще встречался среди пациентов без ОДФП, ОШ отсутствия ОДФП составило 5,3 (95%-й ДИ 1,425–19,733; $p < 0,05$) (Рисунок 8).

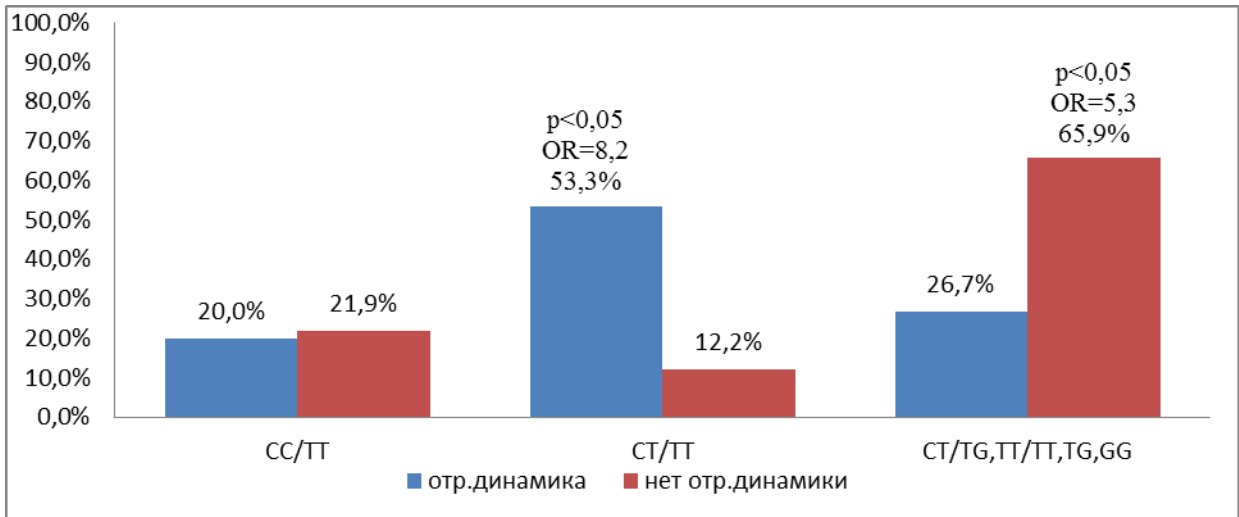


Рисунок 8 – Частота аллельных вариаций гена ИЛ-28В в зависимости от динамики фиброза печени у пациентов, не получавших ПВТ (n = 56)

При анализе динамики ФП среди групп крови выявлено, что группа крови А(II) в 2,3 раза чаще встречалась у пациентов с отсутствием ОДФП, ОШ составило 4,7 (95%-й ДИ 1,285–17,096; $p = 0,005$) (Рисунок 9). При анализе других групп крови в зависимости от динамики ФП статистически значимой разницы не выявлено.

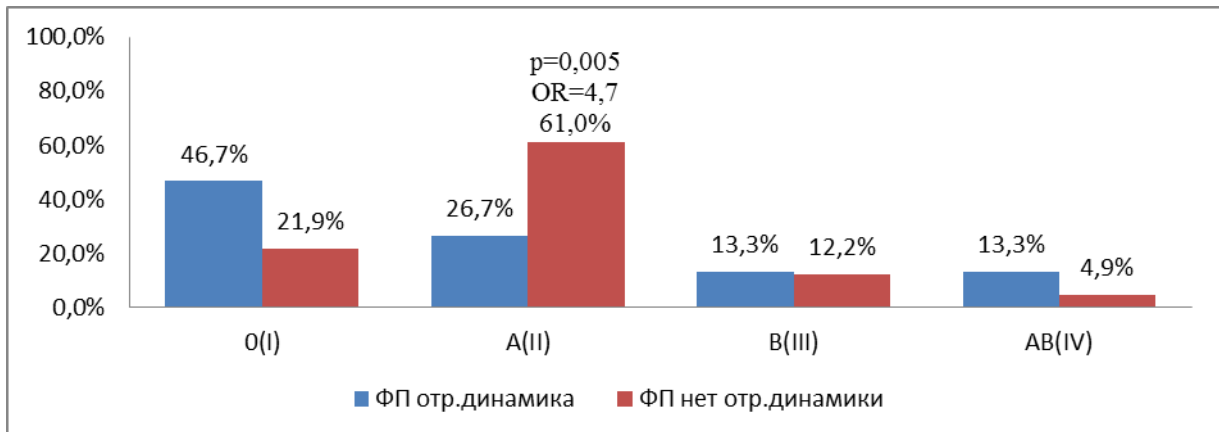


Рисунок 9 – Частота встречаемости групп крови в зависимости от динамики фиброза печени у пациентов с ХГС (генотип 1), не получавших ПВТ (n=56)

Анализ прогноза вероятности развития отрицательной динамики ФП

Анализ роли предикторов в прогнозе вероятности развития отрицательной динамики фиброза печени в основной группе (подгруппа ПВТ(+)/УВО(-)) (n = 66) (бинарная логистической регрессии)

В анализ были включены переменные: пол, возраст, ИМТ, НОМА-IR, АЛТ, АСТ, железо, ВН, генотипы ИЛ-28В (CC/TT, CT/TT, CT/TG, TT/TT (TG, GG)), группа крови. Модель имеет высокую общую предсказательную способность (89,4%), причем как в случае предсказания ОДФП на фоне ИНФ-терапии (82,1%), так и в случае отсутствия ОДФП (94,7%). Из всех переменных в Модель включены группа крови (критерий значимости Вальд 16,4) и переменная генотип CT/TG, TT/TT (TG, GG) (согласно кодировки), критерий

значимости Вальд 11,3. С учетом EXP (В) и их ДИ в зависимости от влияния на ОДФП, факторы распределились следующим образом: генотипы СТ/ТG, ТТ/ТТ, ТТ/ТG, ТТ/ГG (ОШ ОДФП = 5,7; 95%-й ДИ 2,07–15,9; $p = 0,001$); группа крови А(II) (ОШ ОДФП = 3,4 (95%-й ДИ 1,126–10,421; $p = 0,03$); группы крови О(I) ОШ ОДФП = 0,014 (95%-й ДИ 0,01–0,138; $p < 0,001$). Точность исполнения прогноза составила 89,4%. (Таблица 8).

Таблица 8 – Коэффициенты уравнения бинарной логистической регрессии; оценка вероятности отрицательной динамики ФП у пациентов, не ответившие на ПВТ (n=66)

Предикторы	В	Sig	EXP (В)	95%-й ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Группа крови О(I)	-4,248	<0,001	0,014	0,01	0,138
Группа крови А(II)	1,231	0,03	3,4	1,126	10,421
Генотипы ИЛ-28В: СТ/ТG, ТТ/ТТ (ТG, ГG)	1,747	0,001	5,7	2,07	15,9

Примечание: В – коэффициент в уравнении логистической регрессии при соответствующем предикторе; Sig – значимость коэффициента В, Exp(В) – отношение шансов отрицательной динамики фиброза печени при изменении предиктора на одну единицу.

Для оценки качества классификации применен ROC-анализ по характеристической кривой: площадь под кривой AUC для Модели составила 0,884 (95%-й ДИ 0,790–0,978; $p < 0,001$), чувствительность 82,1%, специфичность 61,0% (Рисунок 10).

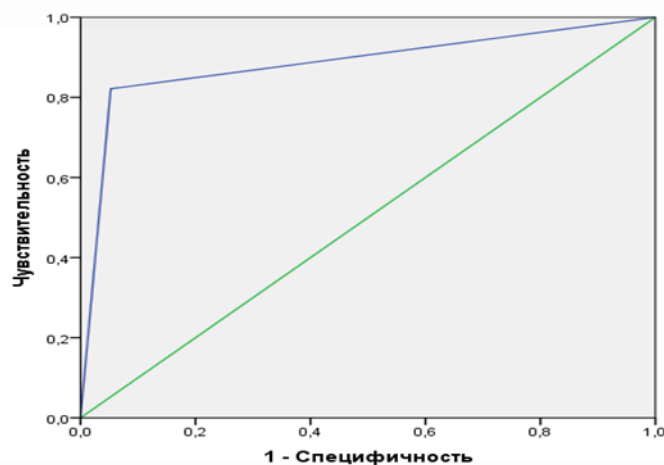


Рисунок 10 – Анализ ROC-кривой – влияние генотипа гена ИЛ-28В и группы крови на отрицательную динамику фиброза печени при неэффективности двухкомпонентной ПВТ

Дискриминантный анализ динамики фиброза печени в подгруппе пациентов, не ответивших на ПВТ (n = 66).

В анализ включены те же переменные, что и в логистический анализ. Согласно полученным данным по критериям лямбда Уилкса статистически значимы для определения принадлежности пациента к группе по динамике ФП при УВО(-), будут эффекты предикторов в виде сочетания генотипа гена ИЛ-28В и группы крови ($p < 0,0001$). Результаты анализа представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Результаты дискриминантного анализа подгруппы ПВТ(+)/УВО(-) (n = 66)

<i>Факторы</i>	<i>F (критерий Фишера)</i>	<i>Уровень значимости p</i>
Возраст, лет	0,001	0,9
ИМТ, кг/м ²	1,166	0,3
Вирусная нагрузка, МЕ/мл	0,52475	0,46
АЛТ, Ед/л	0,009	0,9
АСТ, Ед/л	3,522	0,07
Железо, мкмоль/л	0,01304	0,9
НОМА-IR	0,846	0,4
Группа крови + ИЛ-28В	18,178	0,0001

Анализ роли сочетаний генотипа ИЛ-28В и группы крови в прогнозе вероятности отрицательной динамики фиброза печени в подгруппе пациентов, не ответивших на ПВТ (n = 66) (бинарная логистическая регрессия)

Построено три модели: Модель (1) (генотип СС/ТТ в сочетании с группами крови); Модель (2) (генотип СТ/ТТ в сочетании с группами крови); Модель (3) (генотипы СТ/ТГ, ТТ/ТТ (ТГ, GG) в сочетании с группами крови). Точность исполнения прогноза Модели (1) составила 87,9%, Модели (2) – 87,9%, Модели (3) – 90,9%. В зависимости от влияния на ОДФП сочетания распределились следующим образом: в Модели (1): СС/ТТ и группа крови А(II) (ОШ ОДФП = 0,1; 95%-й ДИ 0,035–0,294; $p < 0,0001$). В Модели (2): СТ/ТТ и группа крови А(II) (ОШ ОДФП = 0,034; 95%-й ДИ 0,007–0,157; $p < 0,001$). В Модели (3): СТ/ТГ, ТТ/ТТ, Т/ТГ, ТТ/GG и группа крови А(II) (ОШ ОДФП = 14,8; 95%-й ДИ 4,245–51,833). Результаты анализа представлены в Таблице 10.

Для оценки качества бинарной классификации применен ROC-анализ по характеристической кривой: площадь под кривой AUC для Модели (1) составила 0,876 (95%-й ДИ 0,781–0,970; $p < 0,001$), чувствительность 85,7%, специфичность 89,4% (Рисунок 11); для Модели (2) – 0,894 (95%-й ДИ 0,806–0,9814 $p < 0,001$), чувствительностью 89,3%, специфичность 89,5% (Рисунок 2); для Модели (3) – 0,902 (95%-й ДИ 0,815–0,989; $p < 0,001$), чувствительность 85,7%, специфичность 94,7% (Рисунок 13).

Таблица 10 – Коэффициенты уравнения логистической регрессии; оценка вероятности отрицательной динамики ФП в подгруппе пациентов, не ответивших на ПВТ (n = 66)

Предикторы (ИЛ-28В (rs12979860/rs8099917)/группа крови)	В	Sig	EXP (В)	95%-й ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
СС/ТТ					
– О(I)	0,929	0,12	2,531	0,783	8,185
– А(II)	-2,288	<0,0001	0,1	0,035	0,294
– В(III)	0,296	0,697	1,345	0,302	5,98
СТ/ТТ					
– О(I)	0,552	0,455	1,73	0,408	7,382
– А(II)	-3,374	<0,0001	0,034	0,007	0,157
– В(III)	1,094	0,246	2,987	0,471	18,960
СТ/ТГ, ТТ/ТТ (ТГ, GG)					
– О(I)	-0,551	0,302	0,576	0,202	1,640
– А(II)	2,697	<0,0001	14,841	4,245	51,883
– В(III)	-0,067	0,9	0,935	0,223	3,930

Примечание: В – коэффициент в уравнении логистической регрессии при соответствующем предикторе; Sig – значимость коэффициента В, Exp (В) – отношение шансов УВО при изменении предиктора на одну единицу.

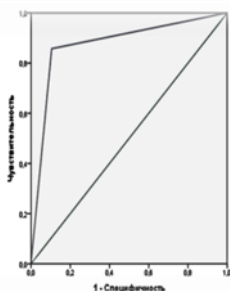


Рисунок 11 – Анализ ROC-кривой прогностической Модели 1

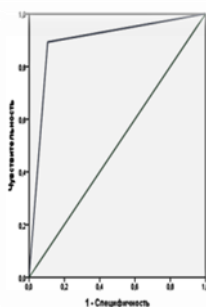


Рисунок 12 – Анализ ROC-кривой прогностической Модели 2

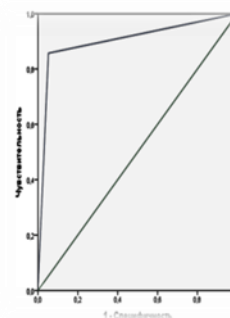


Рисунок 13 – Анализ ROC-кривой прогностической Модели 3

Оценка прогноза вероятности развития отрицательной динамики фиброза печени в группе контроля (ПВТ(-))(n = 56) (бинарная логистическая регрессия)

В анализ были включены те же переменные, что и в основной группе. Из всех переменных в модель вошли только переменная в виде сочетаний генотипа СТ/ТТ и группы крови, со статистической значимостью данной переменной $p = 0,002$. Коэффициент регрессионного уравнения В, для переменных составил: для сочетания генотипа СТ/ТТ и группы крови О(I) 1,496; для сочетания генотипа СТ/ТТ и группы крови А(II) 0,756; для сочетания генотипа СТ/ТТ и группы крови В(III) 0,630. Показатели коэффициента регрессионного

уравнения указывают на высокую вероятность отрицательной динамики фиброза печени при сочетании генотипа СТ/ТТ и группы крови О(І). С учетом экспонент коэффициентов EXP (В) и их доверительных интервалов наличие сочетания генотипа СТ/ТТ и группы крови О(І) увеличивает ОШ ОДФП в 4,5 раза (95%-й ДИ 1,196–16,675; $p = 0,02$). Точность исполнения прогноза составила 82,1%. Для оценки качества бинарной классификации применен ROC-анализ: площадь под кривой AUC для Модели (Рисунок 14) составила 0,788 (95%-й ДИ 0,638–0,938; $p < 0,001$), чувствительность 53,3%, специфичность 92,7%.

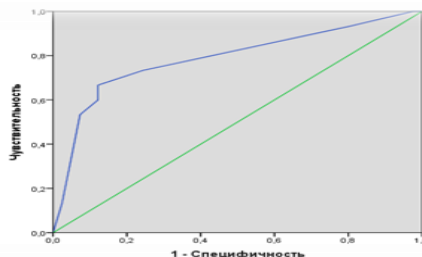


Рисунок 14 – Анализ ROC-кривой прогностической Модели (сочетание генотипа СТ/ТТ и групп крови) для определения вероятности ОДФП у пациентов без ПВТ

ВЫВОДЫ

1. Группа крови системы АВО является предиктором эффективности двухкомпонентной ПВТ с применением Пег-интерферона-альфа-2 и рибавирина у пациентов с ХГС (генотип 1): группа крови В(ІІІ) - независимый фактор эффективности ПВТ (УВО получен в 79,4%, $p < 0,001$), группа крови А(ІІ) - неблагоприятный фактор исхода ПВТ (УВО достигнут в 41,8%, $p < 0,001$).

2. Сочетание группы крови и генотипа ИЛ-28В с высокой точностью прогнозирует эффективность двухкомпонентной ПВТ ($p < 0,0001$): высокая вероятность достижения УВО наблюдается при сочетании группы крови О(І) и генотипа СС/ТТ, группы крови А(ІІ) и генотипа СТ/ТТ, группы крови В(ІІІ) и генотипов СТ/ТТ, СТ/ТГ; высокая вероятность неэффективности терапии отмечается при сочетании генотипов СТ/ТГ, ТТ/ТТ, ТТ/ТГ, ТТ/ТГ с группой крови О(І) и с группой крови А(ІІ).

3. Группа крови, сочетание группы крови и генотипа ИЛ-28В прогнозируют динамику фиброза печени на фоне терапии с применением интерферонов у пациентов с ХГС (генотип 1). Сочетание генотипов СТ/ТГ, ТТ/ТТ, ТТ/ТГ, ТТ/ТГ с группой крови А(ІІ) прогнозирует высокий риск прогрессирования фиброза печени (ОШ = 14,8; 95%-й ДИ 4,245–51,833; $p < 0,0001$). При группе крови О(І), В(ІІІ), сочетании группы крови А(ІІ) с генотипами СС/ТТ и СТ/ТТ риск прогрессирования фиброза печени низкий ($p < 0,0001$).

4. Сочетание генотипа СТ/ТТ гена ИЛ-28В и группы крови О(І) при естественном течении ХГС (генотип 1) прогнозирует вероятность прогрессирования фиброза печени ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для назначения двухкомпонентной противовирусной терапии с применением Пег-ИФН α -2 и рибавирина при ХГС (генотип 1) оптимальными кандидатами являются:

- пациенты с группой крови В(III);
- пациенты с сочетанием генотипа СС/ТТ и группы крови О(I);
- пациенты с сочетанием генотипа СТ/ТТ и группы крови А(II).
- пациенты с сочетанием генотипов СТ/ТТ, СТ/ТG и группы крови В(III).

Схема прогноза эффективности ПВТ представлена в Таблице 36.

Таблица 36 – Схема прогноза эффективности ПВТ ХГС (генотип 1) с применением Пег-ИНФ- α -2 и рибавирина

Группа крови	Генотипы гена ИЛ-28В (rs12979860/rs8099917)			
	СС/ТТ	СТ/ТТ	СТ/ТG	ТТ/ТТ(ТG, GГ)
О(I)				
А(II)				
В(III)				

	Эффективность терапии выше 85%
	Эффективность терапии до 70%
	Эффективность терапии до 50%
	Эффективность терапии ниже 20%
	Эффективность терапии ниже 5%

2. Пациентам с ХГС (генотип 1) и генетическим профилем в виде сочетания генотипов СТ/ТG, ТТ/ТТ, ТТ/ТG, ТТ/ГG гена ИЛ-28В и группы крови А(II) назначение интерферон-содержащих схем противопоказано в связи с высоким риском развития фиброза печени и крайне низкой частотой ответа на ПВТ. Данная группа пациентов должна стать приоритетной для назначения безинтерфероновых схем терапии.

3. Пациенты с ХГС (генотип 1) и группой крови О(I) в сочетании с генотипом СТ/ТТ гена ИЛ-28В требуют скорейшего лечения в связи с высоким риском развития фиброза печени у этих больных при естественном течении хронической HCV – инфекции.

4. Пациентам с ХГС (генотип 1) и генетическим профилем в виде сочетания генотипов СТ/ТТ, СТ/ТG, ТТ/ТТ, ТТ/ТG, ТТ/ГG с группой крови О(I), генотипа СС/ТТ с группой крови А(II) в виду не высокой эффективности двухкомпонентной терапии и низким риском прогрессирования фиброза печени на фоне интерферонов целесообразно назначать трехкомпонентную ПВТ или квадротерапию. Схема динамики фиброза печени представлена в Таблице 37.

Таблица 37 – Схема прогноза динамики фиброза печени при ПВТ ХГС (генотип 1) с применением Пег-ИНФ- α -2 + рибавирин и при естественном течении HCV – инфекции

Группа крови	Генотипы гена ИЛ-28В (rs12979860/rs8099917)			
	СС/ТТ	СТ/ТТ	СТ/ТГ	ТТ/ТТ(ТГ, ГГ)
О(І)				
А(ІІ)				
В(ІІІ)				

	Отрицательная динамика фиброза печени на фоне ПВТ до 100 %
	Отрицательная динамика фиброза печени без ПВТ более 80%
	Отрицательная динамика фиброза печени на фоне ПВТ менее 20%
	Отрицательная динамика фиброза печени на фоне ПВТ менее 10%
	Отрицательная динамика фиброза печени на фоне ПВТ менее 5%

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Огурцов, П. П. Прогностическая значимость сочетания групповой принадлежности крови и генотипа ИЛ-28В для оценки эффективности терапии с применением пегилированных интерферонов- α -2 и рибавирина у больных хроническим гепатитом С генотип 1 / П. П. Огурцов, Е. И. Кухарева // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94. – № 3. – С. 224–230.

2. Кухарева, Е. И. Прогностическая значимость группы крови и генотипа интерлейкина-28В для оценки динамики фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом С, генотип-1, не ответивших на терапию пегилированным интерфероном α -2 и рибавирином / Е. И. Кухарева, П. П. Огурцов // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95. – № 9. – С. 847–854.

3. Кухарева, Е. И. Группа крови системы АВО: история открытия, эволюция и современные представления о взаимосвязи с вирусным гепатитом С / Е. И. Кухарева, П. П. Огурцов // Вестник последипломного медицинского образования. – 2017. – № 4. – С. 31–36.

4. Кухарева, Е. И. Прогностическая значимость крови и генотипа ИЛ-28В для эффективности терапии хронического гепатита С, генотипа-1 пегилированными интерферонами и рибавирином / Е. И. Кухарева, П. П. Огурцов // Современные аспекты гематологии и гепатологии. VI Всероссийская научно-практическая конференция. – 2016. – С. 64–66.

5. Ogurtsov P., Blood group and IL-28B genotype in PEG-IFN-and Ribavirin therapy for HCV-1 and liver fibrosis / E. Kukhareva, P. Ogurtsov // Hepatology Intrnacional. – 2016. – Vol. 10-e-Suppl. 1. – Abs.464 (LPB -007).

6. Кухарева, Е. И. Способ прогнозирования достоверности ответа на стандартную двухкомпонентную противовирусную терапию пегилированными интерферонами и рибавирином у пациентов с хроническим гепатитом С, генотипом 1в / Е. И. Кухарева, Н. В. Бершадская, П. П. Огурцов, И. К. Зайцева // Патент РФ №2578030. – Заявка 25.08.2014.

7. Кухарева, Е. И. Способ прогнозирования динамики фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом С, генотипом 1, не ответивших на лечение пегилированными интерферонами и рибавирином / Е. И. Кухарева, Н. В. Бершадская, П. П. Огурцов // Патент РФ № 2623151. – Заявка 03.11.2015.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БВО – быстрый вирусологический ответ

БВО(+) – наличие быстрого вирусологического ответа

БВО(-) – отсутствие быстрого вирусологического ответа

ВГС – вирус гепатита С

ВН – вирусная нагрузка

ИЛ-28В – интерлейкин-28В

ИНФ-терапия (интерфероновая терапия)

ИНФ-α –интерферона-альфа

ИР – инсулинорезистентность

ОДФП – отрицательная динамика фиброза печени

ПДФП – положительная динамика фиброза печени

Пег-ИНФ-α – пегилированный интерферон-альфа

ПППД – препараты прямого противовирусного действия

ПВТ – противовирусная терапия

ПВТ(+) – противовирусная терапия проведена

ПВТ(-) – противовирусная терапия не проводилась

ПВТ(+)/УВО(-) – получали противовирусную терапию и не достигли устойчивого вирусологического ответа

РБВ – рибавирин

ХГС – хронический гепатит С

ХГС (генотип 1) – хронический гепатит С генотип 1

ФП – фиброз печени

УВО – устойчивый вирусологический ответ

УВО(+) – устойчивый вирусологический ответ достигнут

УВО(-) – устойчивый вирусологический ответ не достигнут

НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности

Кухарева Елена Ивановна (Российская Федерация)

Прогностическая значимость группы крови и генотипа интерлейкина-28В для оценки эффективности терапии на основе Пег-интерферона альфа-2 и динамики фиброза печени при хроническом гепатите С, 1 генотипа

Проведено исследование первичных пациентов с ХГС (генотип 1) ($n = 293$) с целью оценки прогностической значимости группы крови и генотипа ИЛ-28В для эффективности двухкомпонентной ПВТ и динамики фиброза печени. Установлено, что группа крови системы АВО является предиктором эффективности ПВТ, а сочетание группы крови и генотипа ИЛ-28В по прогностической значимости ПВТ, превосходят другие известные предикторы ($p < 0,0001$). Показано, что УВО достоверно чаще достигается у пациентов с группой крови В(III), при сочетании группы крови О(I) и генотипа СС/ТТ, группы крови А(II) и генотипа СТ/ТТ, группы крови В (III) и генотипов СТ/ТТ, СТ/ТГ и реже при группе крови А(II), сочетании генотипов СТ/ТГ, ТТ/ТТ, ТТ/ТГ, ТТ/ГГ с группой крови А(II) и группой крови О(I). Установлено, что группа крови и ее сочетания с генотипами гена ИЛ-28В прогнозируют динамику ФП у пациентов с ХГС (генотип 1). Выявлено, что у пациентов с группой крови А(II) при сочетании с генотипами СТ/ТГ, ТТ/ТТ, ТТ/ТГ, ТТ/ГГ в ходе двухкомпонентной ПВТ риск прогрессирования фиброза печени увеличивается в 14,8 раза ($p < 0,0001$). При группе крови О(I), В(III), сочетании группы крови А(II) с генотипами СС/ТТ и СТ/ТТ риск прогрессирования фиброза печени низкий ($p < 0,0001$). При естественном течении ХГС (генотип 1) отрицательную динамику фиброза печени прогнозирует сочетание генотипа СТ/ТТ гена ИЛ-28В и группы крови О(I) ($p < 0,001$).

Kukhareva Elena Ivanovna (Russian Federation)

Prognostic significance of blood group and genotype of IL-28B to assess the effectiveness of therapy based on peg-interferon alpha-2 and the dynamics of liver fibrosis in chronic hepatitis C, genotype 1

The study of primary patients with HCV (genotype 1) ($n = 293$) in order to assess the prognostic significance of the blood group and the IL-28V genotype for the effectiveness of two-component HTP and liver fibrosis dynamics. It was found that blood group of AVO system is a predictor of efficacy of HTP, and the combination of blood group and genotype IL-28V by prognostic significance of HTP is superior to other known predictors ($p < 0.0001$). It is shown that UVO is significantly more often achieved in patients with blood group B (III), with a combination of blood group O(I) and genotype CC/TT, blood group a(II) and genotype ST/TT, blood group B (III) and genotypes ST/TT, ST/TG and rarer in blood group a(II), a combination of genotypes ST/TG, TT/TT/TG, TT/GG with blood group a(II) and blood group a(I). It was found that the blood group and its combinations with genotypes OF IL-28V gene predict the dynamics of AF in patients with HCV (genotype 1). It was revealed that in patients with blood group a(II) in combination with genotypes CT/TG, TT/TT, TT/TG, TT/GG during two-component HT the risk of liver fibrosis progression increases by 14.8 times ($p < 0.0001$). In blood group O(I), B(III), combination of blood group a (II) with SS/TT genotypes and ST/TT, the risk of liver fibrosis progression is low ($p < 0.0001$). With the natural course of HCG(genotype 1), the negative dynamics of liver fibrosis is predicted by the combination of the genotype ST/TT of the IL-28V gene and blood group O (I) ($p < 0.001$).