



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **144948** (13) **U**
(51) МПК (2020.01)
A61B 5/00
G01N 33/49 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2020 02685</p> <p>(22) Дата подання заявки: 04.05.2020</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 11.11.2020</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 10.11.2020, Бюл.№ 21</p>	<p>(72) Винахідник(и): Чемич Микола Дмитрович (UA), Лішневська Анастасія Геннадіївна (UA), Берест Олег Борисович (UA), Паращенко Владислав Анатолійович (UA)</p> <p>(73) Володілець (володільці): СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007 (UA)</p>
---	--

(54) СПОСІБ ОПТИМІЗАЦІЇ РОЗРАХУНКУ СТУПЕНЯ ФІБРОЗУ З ВИКОРИСТАННЯМ НЕІНВАЗИВНИХ ІНДЕКСІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ

(57) Реферат:

Спосіб оптимізації розрахунку ступеня фіброзу з використанням неінвазивних індексів у хворих на хронічні вірусні гепатити включає клінічне обстеження хворого, забір у пацієнта клінічного та біохімічного аналізів крові з наступним опрацюванням цих даних та діагностикою стану печінки хворого з використанням мобільного пристрою лікаря зі спеціально розробленим унікальним програмним забезпеченням на операційній системі Android. Отримані від хворого показники клінічного та біохімічного аналізу крові, а саме кількість тромбоцитів, активність аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, гаммаглутамілтрансферази, концентрація загального білірубину, холестерину, гаммаглобуліну, аполіпропротеїну, гаптоглобіну, альфа-2-макроглобуліну, протромбінового індексу, міжнародного нормалізованого співвідношення, дані про наявність печінкової енцефалопатії, асцити, вводять на мобільний пристрій лікаря. Пристрій в автоматичному режимі з використанням загальнодоступних формул для розрахунку орієнтовного ступеня фіброзу, здійснює розрахунки неінвазивних індексів та фібротестів серед яких: APRI, Fibrotest за METAVIR, FIB-4, Fibroindex, Forns, FPI, GUCI, PGAA та ступінь цирозу за Чайлд-П'ю, з наступним відображенням на екрані мобільного пристрою лікаря результатів цих розрахунків та їх трактування.

UA 144948 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до інфекційних хвороб, і може бути використана для розрахунку ступеня фіброзу у дорослих хворих на хронічні вірусні гепатити.

У результаті високої частоти латентного перебігу вірусних гепатитів, значній кількості хворих встановлюють діагноз на стадії вираженого фіброзу. Крім того, цироз печінки є одним з найпоширеніших ускладнень хронічних вірусних гепатитів. Ступінь фіброзу є важливим для діагностики, під час лікування, а також для подальшого спостереження. Фіброгенез у печінці є динамічним процесом, в основі якого лежить хронічне запалення, що стимулює виникнення і нагромадження білків колагену і позаклітинного матриксу. Відомо, що клітини печінки - це перші клітини, відповідальні за синтез цих білків. Цей динамічний процес може включати ремоделювання і регресію волокнистої тканини [Elpek G. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update. World J Gastroenterol, 20, 2014, № 23, 7260-7276; Iredale JP, Thompson A, Henderson NC. Extracellular matrix degradation in liver fibrosis. Biochim Biophys Acta (BBA), 1832, 2013, № 7, 876-883].

Відомі способи встановлення ступеня фіброзу - це проведення пункційної біопсії. І на теперішній час цей метод залишається "золотим стандартом" і вважається найбільш точним. Але він має певні недоліки. При проведенні біопсії існує ризик ускладнень, починаючи від легкого болю в животі (близько 20 %) до тяжкої внутрішньочеревної кровотечі (буває у 0,5 %) та смерті (частота 0,009-0,12 %). Часто пацієнти можуть погано переносити біопсію, особливо, якщо вона має бути повторена. Нещодавно була використана транс'югулярна біопсія печінки, яка більш безпечна та легше переноситься, але доступна тільки у спеціалізованих центрах [Iredale JP, Thompson A, Henderson NC. Extracellular matrix degradation in liver fibrosis. Biochim Biophys Acta (BBA), 1832, 2013, № 7, 876-883; Gordon SC, Lamerato LE, Rupp LB et al. Prevalence of Cirrhosis in Hepatitis C Patients in the Chronic Hepatitis Cohort Study (CHeCS): A Retrospective and Prospective Observational Study. Am J Gastroent, 110, 2015, № 8, 1169-1177].

Відомий спосіб діагностики цирозу печінки, яка полягає у проведенні пацієнтам ультразвукової доплерографії, шляхом визначення швидкісних та об'ємних характеристик печінкового кровотоку та судинного індексу, при якому визначають об'ємну швидкість кровотоку у печінковій та селезінковій артеріях та розраховують індекс за окремою формулою [Патент України № 29527, МПК А61В 8/00, заявл. 22.10.2007, опубл. 10.01.2008 р.]. За даними іншої корисної моделі, в якій зазначений спосіб діагностики цирозу печінки, що включає ультрасонографічні виміри печінки шляхом еластографії зсувної хвилі для діагностики жорсткості печінки з обчисленням середнього квадратичного відхилення та діаметра досліджуваної зони [Патент України № 113723, МПК А61В 8/00, заявл. 02.08.2016, опубл. 10.02.2017 р.]. Але здійснення цих двох способів можливе лише за наявності спеціального технічного обладнання. При його відсутності використання цих способів унеможливується.

Відомий спосіб неінвазивної діагностики фіброзу та цирозу печінки шляхом дослідження сироватки крові імуноферментним методом, згідно з якою проводять кількісне визначення рівня 1-фетопротеїну і при значеннях понад максимального допустимий рівень у нормі діагностують фіброз та цироз печінки. [Патент України № 53526, МПК G01N 33/53, заявл. 06.04.2010, опубл. 11.10.2010 р.]. Але існує велика кількість пацієнтів з нормальним рівнем 1-фетопротеїну, які мають абсолютно різні ступені фіброзу, тобто для них цей спосіб використати неможливо.

Відомий неінвазивний спосіб діагностики фіброзу печінки базується на визначенні у сироватці крові аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), гаммаглутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), вмісту білірубину та його фракцій з наступним визначенням співвідношення АСТ/АЛТ, згідно з яким, у хворих при підвищенні показників активності трансаміназ печінки відносно контролю та при величині співвідношення АСТ/АЛТ>1 додатково у сироватці венозної крові методом імуноферментного аналізу визначають концентрацію лептину та адипонектину і при їх підвищенні відносно контролю для жінок та контролю для чоловіків діагностують фіброз печінки [Патент України № 80980, МПК G01N 33/00, заявл. 01.02.2013, опубл. 10.06.2013 р.].

Згідно зі способом діагностики фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С, який здійснюють шляхом аналізу біохімічних показників сироватки крові, з визначенням інтегрального показника, згідно з яким у сироватці крові визначають загальний білірубін, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ та білкові фракції крові і здійснюють підрахунок параметрів за відповідною формулою [Патент України № 67246, МПК G01N 33/48, заявл. 11.07.2011, опубл. 10.02.2012 р.].

Але для встановлення ступеня фіброзу за допомогою вищеперерахованих способів, необхідні додаткові методи лабораторної діагностики. Крім того, деякі тести для розрахунку ступеня фіброзу є складними та довготривалими для обчислення, а деякі неможливо порівняти з використанням звичайних, доступних засобів, що не дозволяє зорієнтуватися у

ступені фіброзу безпосередньо на прийомі чи біля ліжка хворого. Також при обчисленні даних можлива висока ймовірність помилки.

Найбільш близьким аналогом до запропонованого способу є спосіб діагностики цирозу печінки як наслідку хронічного гепатиту С, що включає біохімічне дослідження крові з подальшим визначенням наявності цирозу, у сироватці крові визначають вміст гаптоглобіну і, якщо при виключенні інших причин, що призводять до гіпогаптоглобінемії, його вміст 0,53 г/л або нижче, діагностують цироз печінки [Патент України № 66816, МПК G01N 33/00, заявл. 08.04.2011, опубл. 25.01.2012 р.]. Однак, у зазначеному способі, при встановленні ступеня фіброзу у хворих з хронічним вірусним гепатитом С, визначається лише один показник, що є недостатньо для достовірної оцінки стану печінки.

Для усунення вказаного недоліку була поставлена задача розробки удосконаленого способу розрахунку фіброзу печінки у хворих на хронічні вірусні гепатити, в якому за рахунок визначення декількох неінвазивних індексів за допомогою розробленої програми на основі клінічного та біохімічного аналізу хворого забезпечується достовірність відносно його стану, що дозволяє встановити ступінь фіброзу без додаткових обстежень.

З технічної точки зору для створення даної програми були використані професійні середовища та методи розробки мобільних додатків. У ході роботи над мобільним додатком були використані наступні технології Android SDK версії 27 та бібліотека GraphView для візуалізації даних. Мова програмування - Java. Для зберігання результатів використана локальна система управління базами даних SQLite. Для тестування правильності реалізації алгоритмів задіяна методика unit із використанням бібліотеки JUnit

Поставлена задача вирішується тим, що у способі оптимізації розрахунку ступеня фіброзу з використанням неінвазивних індексів у хворих на хронічні вірусні гепатити, що включає клінічне обстеження хворого, забір у пацієнта клінічного та біохімічного аналізів крові з наступним опрацюванням цих даних та діагностикою стану печінки хворого, згідно з корисною моделлю, оцінку результатів клінічного аналізу хворого проводять з використанням мобільного пристрою лікаря зі спеціально розробленим унікальним програмним забезпеченням на операційній системі Android, для чого отримані від хворого показники клінічного та біохімічного аналізу крові, а саме кількість тромбоцитів, активність аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, гаммаглутамілтрансферази, концентрація загального білірубіну, холестерину, гаммаглобуліну, аполіпопротеїну, гаптоглобіну, альфа-2-макроглобуліну, протромбінового індексу, міжнародного нормалізованого співвідношення, дані про наявність печінкової енцефалопатії, асцити, вводять на мобільний пристрій лікаря, який в автоматичному режимі з використанням загальнодоступних формул для розрахунку орієнтовного ступеня фіброзу, здійснює розрахунки неінвазивних індексів та фібротестів серед яких: APRI, Fibrotest за METAVIR, FIB-4, Fibroindex, Forns, FPI, GUCI, PGAA та ступінь цирозу за Чайлд-П'ю, з наступним відображенням на екрані мобільного пристрою лікаря результатів цих розрахунків та їх трактування, а саме, якщо значення APRI більше 1,0 - ймовірність значного фіброзу велика, менше - 0,5 мала; Fibrotest (METAVIR) від 0,00 - до 0,21-F0, від 0,22 - до 0,27-F0-F1, від 0,28 -до 0,31-F1, від 0,32 - до 0,48-F1-F2, від 0,49 - до 0,58-F2, від 0,59- до 0,72-F3, від 0,73 - до 0,74-F3-F4, від 0,75 - до 1,00-F4, FIB-4 більше 3,25 - ймовірність значного фіброзу велика, менше - 1,45 мала; Fibroindex більше 2,25 - ймовірність фіброзу велика, менше - 1,25 мала; Forns менше ніж 4,2 відповідає відсутності фіброзу; FPI менше 0,2 - ймовірність значного фіброзу мала, більше 0,8 - велика; GUCI менше 1 - ймовірність наявності цирозу мала; за методом Чайлд-П'ю 5-6 балів відповідає класу А - компенсований цироз печінки, при сумі 7-9 - клас В та 10-15 балів - клас С - декомпенсований цироз печінки; значення індексу PGAA від 0 до 3 - вірогідність наявності мінімальних змін та норми 93 % - вірогідність алкогольного гепатиту чи фіброзу 7 % - вірогідність цирозу 0 %, від 4 до 7 - вірогідність наявності мінімальних змін та норми 69 % - вірогідність алкогольного гепатиту чи фіброзу 26 % - вірогідність цирозу 5 %, від 8 до 11 - вірогідність наявності мінімальних змін та норми 26 %, вірогідність алкогольного гепатиту чи фіброзу 28 % - вірогідність цирозу 46 %, від 12 до 16 - вірогідність наявності мінімальних змін та норми 0 %, вірогідність алкогольного гепатиту чи фіброзу 8 % - вірогідність цирозу 92 %.

Розрахунок індивідуальних показників пацієнта за допомогою мобільного пристрою лікаря з розробленим мобільним додатком з використанням показників APRI, Fibrotest за METAVIR, FIB-4, Fibroindex, Forns, FPI, GUCI, PGAA та ступінь цирозу за Чайлд-П'ю дозволяє отримати відомості про виразність фіброзу печінки у хворих на хронічні вірусні гепатити різними способами, що підтверджує достовірність оцінки стану печінки.

Спосіб здійснюють таким чином

1. При госпіталізації пацієнта на хронічний вірусний гепатит, згідно з протоколами лікування призначають необхідні методи лабораторної діагностики, відповідно до клінічного випадку та супутньої патології (клінічний, біохімічний аналізи крові).

2. Розрахунок та обчислення результатів.

5 За допомогою мобільного пристрою з операційною системою Android з використанням розробленого додатку вибирають індекси, які можна розрахувати без призначення додаткових методів обстеження. На першому екрані додаток видає дві кнопки для переходу безпосередньо до вибору типу тестів (обчислення виразності фіброзу чи клас цирозу). У лівому верхньому куті головного екрана розміщується кнопка для доступу до бокового меню, у якому доступна інформація про кількість пацієнтів, також є доступ до тестів та списку хворих, а також до кожного пацієнта окремо. Після вибору необхідного типу тесту на головному екрані, для користувача відкривається новий екран зі списком доступних тестів. У додаток вводять вказані показники, після натискають "Обчислити", програма розраховує індивідуальні показники відповідно до введених даних, на екран видається значення значення обчислюваного індексу та його трактування. Якщо необхідно його зберегти, то у верхньому правому куті розміщена відповідна кнопка. Натиснувши на неї, вибирають хворого і результат буде збережено у особистий кабінет пацієнта з подальшим його відображенням на графіку. Також у розробленому додатку існує валідація на введення даних. Якщо необхідні поля були не заповнені, то з'явиться відповідне повідомлення "Введіть усі дані". Мобільний додаток працює на трьох мовах: українській, англійській та російській.

Для створення додатка було використано загальнодоступні формули, для розрахунку ступеня фіброзу (APRI, Fibrotest за METAVIR, FIB-4, Fibroindex, Forns, FPI, GUCI, PGAA та ступінь цирозу за Чайлд-П'ю).

25 APRI та FIB-4 можуть бути використані для усіх хворих на вірусні гепатити, які мають лише результати клінічного та біохімічного аналізів крові, без жодного додаткового показника. Для розрахунку APRI використовується два параметри - АСТ і кількість тромбоцитів. Якщо отримували значення більше 1, то ймовірність значного фіброзу велика, якщо менше 0,5 - мала.

Розрахунок APRI проводиться за формулою:

$$APRI = \frac{ACT \cdot 100}{((\text{верхня межа АСТ}) \cdot \text{тромбоцити}(109 / л))}$$

30 З метою обчислення FIB-4 використовуються параметри: вік, АСТ, АЛТ, тромбоцити. FIB-4 розраховувався за формулою:

$$FIB-4 = \frac{\text{вік(років)} \cdot ACT}{\text{тромбоцити}(109 / л) \cdot \text{sqrt}(АЛТ)}$$

35 Якщо значення менше 1,45 - ймовірність значного фіброзу мала (90 %). Якщо значення більше 3,25 - велика [Said M, Soliman Z, Daebes H, M E1-Nahaas S, El-Serafy M. Real life application of FIB-4 & APRI during mass treatment of HCV genotype 4 with directly acting anti-viral agents in egyptian patients, an observational study. Expert Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2019; 13(12):1 189-95. Available from: www.scopus.com].

40 для розрахунку Fibrotest за METAVIR у додатку необхідно ввести значення аполіпропротеїну, ГГТП, гаптоглобіну, α -2-макроглобуліну, загального білірубину, а також вказати вік і стать. Кожному ступеню фіброзу відповідають відповідні значення тесту: від 0,00 - до 0,21-F0, від 0,22 - до 0,27-F0-F1, від 0,28 - до 0,31-F1, від 0,32 - до 0,48-F1-F2, від 0,49 - до 0,58-F2, від 0,59 - до 0,72-F3, від 0,73 - до 0,74-F3-F4, від 0,75 - до 1,00-F4 [Shaheen, AA; Wan, AF; Myers, RP (November 2007). "FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy". The American Journal of Gastroenterology. 102 (11): 2589-600. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01466.x. PMID 17850410].

45 Fibroindex розраховується шляхом введення кількості тромбоцитів, АСТ та гаммаглобуліну. Якщо значення більше 2,25, то ймовірність фіброзу більше F1 - близько 90 %. Якщо значення менше 1,25, то ймовірність відсутності фіброзу вище F1 становить 87 % [Liu J, Li Y, Yang X, Ji Y, Zhang Y, Wan Q, Dun G, Lin S. Comparison of two-dimensional shear wave elastography with nine serum fibrosis indices to assess liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: A prospective cohort study. Ultraschall Med [Internet]. 2019; 40(2):237-46. Available from: www.scopus.com].

50 Для того, щоб розрахувати тест Forns використовується кількість тромбоцитів, концентрація ГГТП та вміст холестерину, а також необхідно зазначити вік хворого. Значення тесту менше ніж 4,2 відповідає відсутності фіброзу (менше F1) з ймовірністю 96 % [Liu J, Li Y, Yang X, Ji Y, Zhang Y, Wan Q, Dun G, Lin S. Comparison of two-dimensional shear wave elastography with nine serum fibrosis indices to assess liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: A prospective cohort study.

Ultraschall Med [Internet]. 2019; 40(2):237-46. Available from: www.scopus.com; Hagstrom H, Talback M, Andreasson A, Walldius G, Hammar N. Ability of noninvasive scoring systems to identify individuals in the population at risk for severe liver disease. Gastroenterology [Internet]. 2020; 158(1):200-14. Available from: www.scopus.com].

5 Для розрахунку FPI у додатку необхідно ввести показники холестерину, АСТ, інсуліну, глюкози, вказати вік та частоту вживання алкоголю. Якщо індекс FPI менше 0,2, то ймовірність значного фіброзу мала, якщо більше 0,8 - велика [Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak B, Webb A, Hardies J, Darland C, Finch J, Gastaldelli A, Harrison S, Tio F, Cusi K. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology [Internet]. 2012;55(5): 1389-97. Available from: www.scopus.com].

10 Для встановлення класу цирозу чи вірогідності його розвитку було використано наступні показники: клас цирозу за Чайлд-П'ю, GUCI, PGAA. Для розрахунку класу цирозу за Чайлд-П'ю необхідно вибрати відповідні дані з випадуючих списків: відомості про асцит та печінкову енцефалопатію, рівень загального білірубину, альбуміну плазми, протромбіновий індекс. У результаті, у залежності від ступеня компенсації цирозу, маємо один з трьох класів цирозу печінки (А, В або С) [Балабина, Н.М. Цирроз печени: диагностика, лечение, профилактика и экспертиза временной трудоспособности. ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, Кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики. - Иркутск: ИГМУ, 2017. - 134 с.]

15 Щоб розрахувати тест GUCI, у відповідних віконечках додатка вводимо значення кількості тромбоцитів, АСТ (у т. ч. верхньої межі норми АСТ) та міжнародне нормалізоване співвідношення. Якщо значення менше 1, ймовірність наявності цирозу мала (близько 20 %) [Cordie A, Salama A, El-Sharkawy M, El-Nahaas SM, Khairy M, Elsharkawy A, Hassany M, Esmat G. Comparing the efficiency of fib-4, egypt-score, APRI, and GUCI in liver fibrosis staging in egyptians with chronic hepatitis C. J Med Virol [Internet]. 2018; 90(6):106-11. Available from: www.scopus.com].

20 Тест PGAA розраховували з використанням наступних даних: протромбінового індексу, ГГТП, аполіпопротеїну, α -2-макроглобуліну. У результаті розрахунків отримуємо дані про ймовірність наявності мінімальних змін чи норми у печінці, про ймовірність алкогольного гепатиту або фіброзу та про ймовірність цирозу [Naveau S, Essoh BM, Ghinoiu M, Marthey L, Njiké-Nakseu M, Balian A, Lachgar M, Prévot S, Perlemuter G. Comparison of fibrotest and PGAA for the diagnosis of fibrosis stage in patients with alcoholic liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2014; 26(4):404-II. Available from: www.scopus.com].

25 Значення індексу PGAA від 0 до 3 - вірогідність наявності мінімальних змін та норми 93 %, вірогідність алкогольного гепатиту чи фіброзу 7 %, вірогідність цирозу 0 %, від 4 до 7 - вірогідність наявності мінімальних змін та норми 69 %, вірогідність алкогольного гепатиту чи фіброзу 26 %, вірогідність цирозу 5 %, від 8 до 11 - вірогідність наявності мінімальних змін та норми 26 %, вірогідність алкогольного гепатиту чи фіброзу 28 %, вірогідність цирозу 46 %, від 12 до 16 - вірогідність наявності мінімальних змін та норми 0 %, вірогідність алкогольного гепатиту чи фіброзу 8 %, вірогідність цирозу 92 %.

Наводимо приклади клінічного застосування способу.

40 Приклад 1. Хвора В., 1957 р.н., медична карта стаціонарного хворого № 276, була госпіталізована 24.02.2020 зі скаргами на загальну слабкість, підвищену втомлюваність, пітливість, відчуття страху. Перед проведенням фіброгастроуденоскопії пройшла обстеження на виявлення маркерів вірусних гепатитів, було виявлено антитіла до HCV (ІФА). Після цього призначено ПЛР для виявлення РНК HCV, результат - позитивний. Рекомендована госпіталізація в НКП СОР "Сумська обласна клінічна інфекційна лікарня імені З. Й. Красовицького" для дообстеження та лікування. Встановлено діагноз: хронічний вірусний гепатит С. Призначено клінічний аналіз крові та сечі, аналіз крові та сечі на глюкозу, ПТІ, RW, копрограму, аналіз калу на я/г, УЗД ОЧП, ЕКГ, консультація кардіолога. У клінічному аналізі крові: ер. - $5,04 \times 10^{12}$ /л, Нb-158 г/л, тромбоцити - 194×10^9 /л, лейкоцити - $7,46 \times 10^9$ /л, ШОЕ - 10 мм/год. У лейкоцитарній формулі: п - 1 %, с - 37 %, е - 2 %, л - 55 %, м - 5 %. За результатами біохімічного аналізу крові загальний білок - 78,2 г/л, альбумін - 39,0 г/л, креатинін - 44 мкмоль/л, сечовина - 7,3 ммоль/л, білірубін загальний - 15,8 мкмоль/л, АЛТ - 23 МО/л, АСТ-19 МО/л, ЛФ - 61 Од/л, ГГТП - 10 Од/л.

55 Вводимо дані у мобільний додаток і отримуємо розраховані показники: APRI=0,24 - ймовірність фіброзу низька. FIB-4=1,29 - ймовірність значного фіброзу мала. Таким чином, призначивши лише мінімальну кількість обстежень та маючи мобільний пристрій, лікар має два показники для визначення ступеня фіброзу. Завдяки цьому призначено коректне лікування: мезим-форте, урсохол, есенціале. Після 10 днів лікування у пацієнтки скарги відсутні, виписана з покращенням стану.

Приклад 2. Хвора Т., 1968 р.н., медична карта стаціонарного хворого № 220, була госпіталізована 11.02.2020 зі скаргами на загальну слабкість, періодичну нудоту, болі в правому підребер'ї, зниження апетиту. Діагноз хронічний вірусний гепатит С, був встановлений у 2008 році при щорічному медичному обстеженні. Хвора госпіталізована у зв'язку з погіршенням стану з діагнозом хронічний вірусний гепатит С, мінімальної активності, стадія цирозу. Призначено обстеження: клінічний аналіз крові та сечі, аналіз крові та сечі на глюкозу, біохімічний аналіз крові, RW, копрограму, аналіз калу на я/г, ЕКГ, УЗД ОЧП, консультація невропатолога та кардіолога. У клінічному аналізі крові: ер. - $4,38 \times 10^{12}$ /л, Hb-135 г/л, тромбоцити - 78×10^9 /л, лейкоцити - $3,32 \times 10^9$ /л, ШОЕ - 4 мм/год. У лейкоцитарній формулі: п - 2 %, с - 63 %, л - 25 %, м - 10 %. За результатами біохімічного аналізу крові загальний білок - 76,0 г/л, альбумін - 41,5 г/л, білірубін загальний - 35,8 мкмоль/л, АЛТ - 38 МО/л, АСТ-48 МО/л, ЛФ - 81 Од/л, ГГТП - 80 Од/я, креатинін - 65 мкмоль/л.

Вводимо дані у мобільний додаток і отримуємо розраховані показники: APRI=1,54; ймовірність фіброзу висока. FIB-4=5,09; ймовірність значного фіброзу висока. Клас цирозу за Чайлд-П'ю: А. Враховуючи ці дані призначаємо необхідне лікування: дуфалак, тівортину аспартат, тіотріазолін, глутоксим, урсомакс, вальсакор, верошпірон, небіволл. Через 15 днів хвора виписана з покращенням стану.

Приклад 3. Хворий В., 1986 р.н., медична карта стаціонарного хворого № 277, був госпіталізований 17.02.2020 зі скаргами на загальну слабкість, зниження працездатності. Вперше маркери вірусного гепатиту В, були виявлені у 2013 році. Хворий госпіталізований у зв'язку з показаннями до проведення протівірусної терапії з діагнозом хронічний вірусний гепатит В, помірної активності, ДНК HBV- $8,44 \times 10^6$ МО/мл. Призначено обстеження: клінічний аналіз крові та сечі, аналіз крові та сечі на глюкозу, біохімічний аналіз крові, RW, копрограму, аналіз калу на я/г, ЕКГ. У клінічному аналізі крові: ер. - $4,38 \times 10^{12}$ /л, Hb-142 г/л, тромбоцити - 65×10^9 /л, лейкоцити - $1,49 \times 10^9$ /л, ШОЕ - 5 мм/год. У лейкоцитарній формулі: п - 2 %, с - 31 %, л - 53 %, м - 14 %. За результатами біохімічного аналізу крові загальний білок - 74,3 г/л, альбумін - 40,3 г/л, білірубін загальний - 26,6 мкмоль/л, АЛТ - 187 МО/л, АСТ-108 МО/л, ЛФ - 59 Од/л, ГГТП - 90 Од/л, креатинін - 89 мкмоль/л, сечовина - 3,6 ммоль/л.

Після введення даних у програму отримуємо розраховані показники: APRI=4,15; ймовірність фіброзу висока. FIB-4=4,0; ймовірність значного фіброзу висока. Враховуючи ці дані призначаємо лікування за показаннями: пегферон, лівел, укрлів.

27.02.2020 хворому повторно призначено клінічний аналіз крові: ер. - $4,92 \times 10^{12}$ /л, Hb-157 г/л, тромбоцити - 89×10^9 /л, лейкоцити - $2,07 \times 10^9$ /л, ШОЕ - 4 мм/год. У лейкоцитарній формулі: п - 2 %, с - 43 %, е - 1 %, л - 41 %, м - 13 %. Таким чином, відмічаємо позитивну динаміку за результатами повторного лабораторного обстеження.

Для визначення ефективності запропонованого способу оптимізації розрахунку ступеня фіброзу з використанням неінвазивних індексів за допомогою додатка було обстежено 287 хворих зі встановленим діагнозом ХВГС та проаналізовано їх медичні карти стаціонарного і амбулаторного хворого. Групу порівняння склали 55 практично здорових осіб. У загальному аналізі крові визначалися кількість еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів, співвідношення різних видів лейкоцитів в лейкоцитарній формулі, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ); біохімічні показники (загальний білок, білірубін, АСТ, АЛТ). Для кожної людини у мобільному додатку для Android був розрахований фіброз за METAVIR, FIB-4, APRI. Статистичний аналіз проводився з використанням програм Microsoft Office Excel 2016, IBM SPSS Statistics з розрахунком критеріїв Манна-Уїтні та W-критерію Уїлкоксона.

Для встановлення кореляційних зв'язків використовувався коефіцієнт кореляції Спірмена.

Результати дослідження та їх обговорення.

У залежності від ступеня фіброзу за результатами Fibrotest (METAVIR) хворих на ХВГС було розподілено на 5 груп: F0 (n=51 особа, група I), F1 (n=43, група II), F2 (n=90, група III), F3 (n=24, група IV), F4 (n=79, група V).

У кожній з груп у 1,8-2,0 рази переважали особи чоловічої статі (відповідно I - 64,71 %, II-67,44 %, III-66,67 %, IV-83,33 %, V-60,76 %) порівняно з жінками (I - 35,29 %, II-32,56 %, III-33,33 %, IV-16,67 %, V-39,24 %) (p<0,05).

Вік пацієнтів збільшувався залежно від ступеня фіброзу (з F0-38,00 (31,00-46,00), з F1-38,00 (32,00-55,00), F2-44,50 (36,00-54,25), F3-48,00 (37,25-53,75), F4-52,00 (45,00-60,00)) (p<0,05).

Індекс маси тіла у кожній групі був на нижній межі надлишкової маси тіла: F0-25,00 (23,00-27,00), F1-26,00 (22,00-28,00), F2-26,00 (23,00-30,25), F3-25,50 (24,00-28,75), F4-27,00 (24,00-29,00) (p>0,05).

У всіх групах переважав їх генотип (відповідно 1в - I-43,14 %; II-65,12 %; III-53,33 %; IV-75,00 %; V-43,04 %. 2-I - 7,84 %; II-2,33 %; III-7,78 %; IV-4,17 %; V-7,59 %. За - I - 45,10 %, II-

32,55 %, III-34,44 %; IV-20,83 %; V-36,71 %. Генотип не визначався - I-3,92 %, II-0 %, III-3,34 %; IV-0 %, V-11,39 %) ($p < 0,05$). Незначну кількість склав 1а генотип (у хворих з F2-1,11 %, 3F4-1,27 %).

5 Серед усіх обстежених у 1,6-5,4 разу переважала мінімальна активність (група I - 84,31 %, II-76,75 %, III-72,22 %, IV-58,33 %, V-69,62 %) над помірною (відповідно I - 15,69 %, II-18,60 %, III-26,67 %, IV-37,50 %, V-24,05 %), незначну частину складала виражена активність (відповідно I - 0 %, II-4,65 %, III-1,11 %, IV-4,17 %, V-6,33 %) ($p < 0,05$).

10 З метою оцінки залежності клінічних, біохімічних та інтегративних показників від ступеня фіброзу та значень APR1 та FIB-4, було розраховано кореляційні зв'язки між цими даними. Групи з різним ступенем фіброзу мали різні значення APR1 та FIB-4, причому з наростанням ступеня фіброзу збільшувався рівень цих індексів (за винятком APR1 у групі F2): F0 (відповідно 0,44 (0,28-0,79); 0,95 (0,70-1,35)); F 1(0,49 (0,42-0,87); 1,20 (0,83-1,56)); F2 (0,67 (0,43-0,91); 1,49 (0,98-2,01)); F3 (0,84 (0,49-1,10); 1,50 (0,96-2,47)); F4(I, 53 (0,96-2,87); 3,52 (2,05-6,06)) ($p < 0,01$). Було встановлено прямі кореляційні зв'язки між ступенем фіброзу та значенням FIB-4 ($P = 0,229$; $r = 0,000$) та не встановлено значимої залежності APR1 від ступеня фіброзу, але встановлено тенденцію до неї. FIB-4 та APR1 мали прямо пропорційний кореляційний зв'язок між собою ($P = 0,745$; $r = 0,000$).

20 У хворих було встановлено прямо пропорційну залежність ступеня F (METAVIR) ($P = 0,372$, $r = 0,000$), APR1 ($P = 0,215$, $r = 0,000$) та FIB-4 ($P = 0,657$, $r = 0,000$) від віку. Стать не впливала на дані показники. IMT також прямо пропорційно корелював з результатами неінвазивних методів оцінки фіброзу печінки, вираженість кореляції була практично на одному рівні (F(METAVIR): $P = 0,183$, $r = 0,002$; APR1: $P = 0,166$, $r = 0,005$, FIB-4: $P = 0,174$, $r = 0,003$).

25 Відсутня кореляція між F (METAVIR), APR1, FIB-4 та генотипами вірусу, але виявлено прямо пропорційну залежність між результатами F (METAVIR), APR1 та активністю процесу ($P = +0,130$, $r = 0,028$; $P = +0,378$, $r = 0,000$).

30 Були встановлені прямі кореляційні зв'язки зі значеннями усіх неінвазивних методів розрахунку фіброзу та набряково-асцитичним синдромом, телеангіектазіями та збільшенням розмірів селезінки (табл.). Була доведена залежність між F(METAVIR) та FIB-4 з астеновегетативним синдромом, а також виявлено наявність кореляції між F (METAVIR) та APR1 з збільшенням розмірів печінки.

Таблиця

Кореляційні зв'язки між APR1 та FIB-4 та клінічною симптоматикою

Клінічний симптом/синдром	Група		
	F (METAVIR)	APR1	FIB-4
Гіркота в роті	$P = +0,079$, $r = 0,183$	$P = +0,060$, $r = 0,311$	$P = +0,047$, $r = 0,432$
Тяжкість в правому підребер'ї	$P = +0,097$, $r = 0,100$	$P = +0,036$, $r = 0,547$	$P = +0,113$, $r = 0,056$
Біль у правому підребер'ї	$P = +0,074$, $r = 0,211$	$P = +0,095$, $r = 0,107$	$P = +0,117$, $r = 0,047^*$
Артралгії/міалгії	$P = -0,012$, $r = 0,834$	$P = +0,038$, $r = 0,522$	$P = +0,000$, $r = 0,997$
Екзантема	$P = +0,409$, $r = 0,409$	$P = -0,010$, $r = 0,868$	$P = -0,025$, $r = 0,671$
Диспептичний	$P = +0,005$, $r = 0,357$	$P = +0,079$, $r = 0,183$	$P = +0,051$, $r = 0,385$
Астеновегетативний	$P = +0,155$, $r = 0,009^*$	$P = +0,044$, $r = 0,462$	$P = +0,126$, $r = 0,033^*$
Набряково-асцитичний	$P = +0,211$, $r = 0,000^*$	$P = +0,160$, $r = 0,007^*$	$P = +0,231$, $r = 0,000^*$
Телеангіектазії	$P = +0,183$, $r = 0,002^*$	$P = +0,133$, $r = 0,025^*$	$P = +0,154$, $r = 0,009^*$
Субіктеричність чи істеричність склер	$P = +0,094$, $r = 0,111$	$P = +0,074$, $r = 0,210$	$P = +0,090$, $r = 0,128$
Жовтяниця шкіри	$P = +0,053$, $r = 0,373$	$P = +0,063$, $r = 0,291$	$P = +0,076$, $r = 0,197$
Свербіж шкіри	$P = +0,081$, $r = 0,170$	$P = +0,100$, $r = 0,091$	$P = +0,100$, $r = 0,092$
Збільшення печінки	$P = +0,139$, $r = 0,018^*$	$P = +0,130$, $r = 0,027^*$	$P = +0,072$, $r = 0,222$
Збільшення селезінки	$P = 0,277$, $r = 0,000^*$	$P = +0,296$, $r = 0,000^*$	$P = +0,337$, $r = 0,000^*$

35 У клінічному аналізі крові була встановлена обернено пропорційна кореляція між F (METAVIR), APR1, FIB-4 та рівнем тромбоцитів (відповідно $P = -0,164$, $r = 0,002$; $P = -0,644$, $r = 0,000$; $P = -0,700$, $r = 0,000$). Обернені кореляційні зв'язки були між APR1, FIB-4 та рівнем лейкоцитів (відповідно $P = -0,225$, $r = 0,000$; $P = -0,291$, $r = 0,000$) та прямі - між цими індексами та ШОЕ ($P = -0,159$, $r = 0,003$; $P = +0,308$, $r = 0,000$). Обернено пропорційна залежність була встановлена між FIB-4 та рівнем еритроцитів ($P = -0,228$, $r = 0,000$).

У біохімічному аналізі крові у хворих на ХВГС спостерігалась наявність прямої кореляції між F (METAVIR), APRI, FIB-4 та загальним білірубіном (відповідно $P=+0,219$, $p=0,000$; $P=+0,261$, $p=0,000$; $P=+0,248$, $p=0,000$). Для F (METAVIR) встановлено обернену, а для APRI, FIB-4 - пряму залежність з активністю АЛТ ($P=-0,230$, $p=0,000$; $P=+0,737$, $p=0,000$; $P=+0,247$, $p=0,000$), АСТ ($P=-0,125$, $p=0,021$; $P=+0,891$, $p=0,000$; $P=+0,531$, $p=0,000$) та ГГТП ($P=-0,113$, $p=0,037$; $P=+0,396$, $p=0,000$; $P=+0,149$, $p=0,006$). Між значенням F (METAVIR) та ЛФ виявлено прямо пропорційний кореляційний зв'язок ($P=+0,283$, $p=0,000$). F(METAVIR) та FIB-4 мали пряму кореляцію з коефіцієнтом де Рітца ($P=+0,302$, $p=0,000$; $P=+0,345$, $p=0,000$).

У хворих на ХВГС було виявлено прямий кореляційний зв'язок між F (METAVIR) та інтегральним показником тяжкості (ІПТ; $P=+0,189$, $p=0,000$), індексом співвідношення лейкоцитів і ШОЕ (ІЛ ШОЕ; $P=+0,188$, $p=0,000$) та обернено пропорційна - між ступенем фіброзу за METAVIR та індексом імунореактивності (ІІР; $P=-0,204$, $p=0,000$), індексом співвідношення нейтрофілів та моноцитів (ІСНМ; $P=-0,131$, $p=0,015$), індексом співвідношення лейкоцитів та моноцитів (ІСЛМ; $P=-0,206$, $p=0,000$). Між APRI та ентропією лейкоцитарної формули ($P=-0,145$, $p=0,007$) та індексом агресивності (Iagr; $P=-0,114$, $p=0,035$) було встановлено обернений зв'язок. FIB-4 мав пряму пропорційну кореляцію з ІПТ ($P=+0,187$, $p=0,001$) та обернену - з ІІР ($P=-0,110$, $p=0,041$).

Ефективність використання способу розрахунку фіброзу печінки з застосуванням мобільного додатка підтверджена після впровадження цього способу у лікувально-діагностичний процес з метою об'єктивізації стану печінки у хворих на хронічні вірусні гепатити.

Висновки.

1. Спосіб оптимізації розрахунку ступеня фіброзу у хворих на хронічні вірусні гепатити з використанням автоматичного обчислення різних неінвазивних індексів, дозволяє лікарю без застосування високовартісного обстеження швидко визначити орієнтовний ступінь фіброзу з метою вчасного призначення коректного лікування. Це сприяє покращенню ефективності лікування, зменшенню економічних збитків та підвищенню продуктивності лікаря. Додаток можуть використовувати лікарі, які володіють українською, англійською або російською мовами.

2. Було встановлено прямі кореляційні зв'язки між ступенем фіброзу за METAVIR та FIB-4 ($p<0,05$), та тенденцію до кореляцій між F (METAVIR) та APRI. FIB-4 та APRI корелювали між собою ($p<0,05$). У хворих спостерігався прямий зв'язок між значеннями F(METAVIR), APRI, FIB-4 та віком, ГМТ($p<0,05$). Виявлено прямий зв'язок між F(METAVIR), APRI та активністю процесу ($p<0,05$).

3. Встановлено обернено пропорційну кореляцію між результатами усіх методів оцінки ступеня фіброзу та рівнем тромбоцитів, між APRI, FIB-4 та кількістю лейкоцитів, FIB-4 та кількістю еритроцитів ($p<0,05$). Прямі зв'язки спостерігались між APRI, FIB-4 та ШОЕ ($p<0,05$). Дані усіх трьох методів прямо пропорційно корелювали з загальним білірубіном, F(METAVIR) мали обернений зв'язок, а APRI, FIB-4 - прямий з АЛТ, АСТ та ГГТП ($p<0,05$). Також результати F(METAVIR) мали пряму кореляцію з ЛФ, а FIB-4 - з коефіцієнтом де Рітца ($p<0,05$).

4. Запропонований спосіб оптимізації розрахунку ступеня фіброзу у хворих на хронічні вірусні гепатити прискорює отримання результату, дозволяє виключити ймовірність помилки, забезпечує комплексне та різнобічне врахування змін у результатах обстеження хворого, дає змогу об'єктивно, комплексно і ефективно оцінити фіброз печінки без додаткових фінансових витрат, сприяє підвищенню ефективності надання медичної допомоги, знижує матеріальні витрати.

Таким чином, запропонований спосіб оптимізації розрахунку ступеня фіброзу з використанням неінвазивних індексів у хворих на хронічні вірусні гепатити може бути рекомендований для широкого використання.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб оптимізації розрахунку ступеня фіброзу з використанням неінвазивних індексів у хворих на хронічні вірусні гепатити, що включає клінічне обстеження хворого, забір у пацієнта клінічного та біохімічного аналізів крові з наступним опрацюванням цих даних та діагностикою стану печінки хворого, який **відрізняється** тим, що оцінку результатів клінічного аналізу хворого проводять з використанням мобільного пристрою лікаря зі спеціально розробленим унікальним програмним забезпеченням на операційній системі Android, для чого отримані від хворого показники клінічного та біохімічного аналізу крові, а саме кількість тромбоцитів, активність аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, гаммаглутамілтрансферази, концентрація загального білірубіну, холестерину, гаммаглобуліну, аполіпопротеїну, гаптоглобіну, альфа-2-макроглобуліну, протромбінового індексу, міжнародного нормалізованого

співвідношення, дані про наявність печінкової енцефалопатії, асцити, вводять на мобільний пристрій лікаря, який в автоматичному режимі з використанням загальнодоступних формул для розрахунку орієнтовного ступеня фіброзу, здійснює розрахунки неінвазивних індексів та фібротестів серед яких: APRI, Fibrotest за METAVIR, FIB-4, Fibroindex, Forns, FPI, GUCI, PGAA та ступінь цирозу за Чайлд-П'ю, з наступним відображенням на екрані мобільного пристрою лікаря результатів цих розрахунків та їх трактування, а саме, якщо значення APRI більше 1,0 - ймовірність значного фіброзу велика, менше - 0,5 - мала; Fibrotest (METAVIR): від 0,00 - до 0,21 - F0, від 0,22 - до 0,27 - F0-F1, від 0,28 - до 0,31 - F1, від 0,32 - до 0,48 - F1-F2, від 0,49 - до 0,58 - F2, від 0,59 - до 0,72 - F3, від 0,73 - до 0,74 - F3-F4, від 0,75 - до 1,00 - F4, FIB-4 більше 3,25 - ймовірність значного фіброзу велика, менше 1,45 - мала; Fibroindex більше 2,25 - ймовірність фіброзу велика, менше 1,25 - мала; Forns менше ніж 4,2 відповідає відсутності фіброзу; FPI менше 0,2 - ймовірність значного фіброзу мала, більше 0,8 - велика; GUCI менше 1 - ймовірність наявності цирозу мала; за методом Чайлд-П'ю 5-6 балів відповідає класу А - компенсований цироз печінки, при сумі 7-9 - клас В та 10-15 балів - клас С - декомпенсований цироз печінки; значення індексу PGAA від 0 до 3 - вірогідність наявності мінімальних змін та норми 93 %, вірогідність алкогольного гепатиту чи фіброзу 7 % - вірогідність цирозу 0 %, від 4 до 7 - вірогідність наявності мінімальних змін та норми 69 %, вірогідність алкогольного гепатиту чи фіброзу 26 % - вірогідність цирозу 5 %, від 8 до 11 - вірогідність наявності мінімальних змін та норми 26 %, вірогідність алкогольного гепатиту чи фіброзу 28 % - вірогідність цирозу 46 %, від 12 до 16 - вірогідність наявності мінімальних змін та норми 0 %, вірогідність алкогольного гепатиту чи фіброзу 8 % - вірогідність цирозу 92 %.