

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Колектив авторів, 2009
УДК 616.36-002.14-022.7

Л.В. Мороз, О.М. Очерedyкo, О.Ф. Шкондина, В.М. Дудник, В.П. Клименюк

НОВАТИВНІ АСПЕКТИ ВІДМІННОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С (ХГС) ПРИ РІЗНИХ ГЕНОТИПАХ HCV ЗА ДОПОМОГОЮ ПОРІВНЯННЯ СТРУКТУРНИХ МОДЕЛЕЙ ХГС. ОБСТЕЖЕНО 366 ХВОРИХ НА ХГС: У 257 (70,2 %) ОСІБ ВІЯВЛЕНО 1-Й ГЕНОТИП HCV, У 24 (6,6 %) – 2-Й ГЕНОТИП, У 80 (21,9 %) – 3-Й ГЕНОТИП. ВИКОРИСТАНО МЕТОД МОДЕЛЮВАННЯ СТРУКТУРНИХ РІВНЯНЬ (SAS 9.13).

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Метою дослідження була перевірка гіпотези однаковості або відмінності перебігу хронічного гепатиту С (ХГС) при різних генотипах HCV за допомогою порівняння структурних моделей ХГС. Обстежено 366 хворих на ХГС: у 257 (70,2 %) осіб виявлено 1-й генотип HCV, у 24 (6,6 %) – 2-й генотип, у 80 (21,9 %) – 3-й генотип. Використано метод моделювання структурних рівнянь (SAS 9.13).

Встановлено, що на перебіг ХГС більшою мірою впливають величина вірусного навантаження (-1,63) та ступінь фібротичних змін в печінці (-0,53), меншою мірою – вік хворих на момент інфікування (0,13), тривалість захворювання (0,32) та шлях інфікування (-0,22). У хворих з 1-м генотипом вірусу спостерігається істотне зростання впливу вірусного навантаження (-2,86) на перебіг захворювання, в той час коли вік пацієнтів на момент інфікування взагалі втрачає значення.

Ключові слова: хронічний гепатит С, генотип HCV, моделювання перебігу хвороби.

У вивченні різних аспектів проблеми хронічного гепатиту С (ХГС) досягнуто значних успіхів, однак залишаються невизначеними деякі питання патогенезу та особливостей клінічного перебігу, взаємозв'язку генетичної неоднорідності вірусу з ними.

Тому метою дослідження було, по-перше, розробити та побудувати модель ХГС, що відображала б зв'язки між складовими його перебігу, та, по-друге, протестувати гіпотезу однаковості або відмінності перебігу ХГС при різних генотипах HCV, для чого порівнювались дві структурні моделі – базисна та при різних генотипах HCV. Чим більше моделі відрізнятимуться одна від одної, тим більше існує відмінностей в перебігу захворювання при різних генотипах HCV.

І аціі і дè і і аої дè

Було обстежено 366 хворих на ХГС, які склали основну групу дослідження. У 257 (70,2 %) осіб було ви-

явлено 1-й генотип HCV, у 24 (6,6 %) – 2-й генотип, у 80 (21,9 %) – 3-й генотип. Кількість хворих з двома генотипами HCV (1+3) була незначною – 5 (1,3 %). Для вирішення поставленої мети був використаний метод моделювання структурних рівнянь (SEM). Вивчення статистичних властивостей зібраних даних та їх підготовка до структурного моделювання проводились за допомогою опису змінних моделі з використанням процедур множинних заміщень за методом ланцюгів Маркова + симуляцій Монте-Карло (*Markov Chain Monte Carlo multiply imputation*) [1, 2]. Аналіз ефективності багатомірних заміщень проведений за процедурою MI (*Multiply Imputation Procedure*) системи статистичного аналізу SAS 9.13.

Ці моделі при структурному моделюванні гепатиту та фіброзу включали 73 одиниці спостереження і 14 маніфестних змінних, тобто на одну змінну припадало 5-6 одиниць спостережень, що вдвічі менше, ніж рекомендовано для структурного моделювання. Це призводило до збільшення помилки другого роду і, як наслідок, – зменшення потужності моделі, що враховувалось при побудові моделі, коли для включення/виключення нових параметрів моделі за методом множників Лагранжа і багатомірного критерію Уальда ми користувались відповідно р-рівнями 0,01 та 0,1 відповідно. Висновки щодо структурної відмінності порівнюваних моделей перевіряли на р-рівні 0,05.

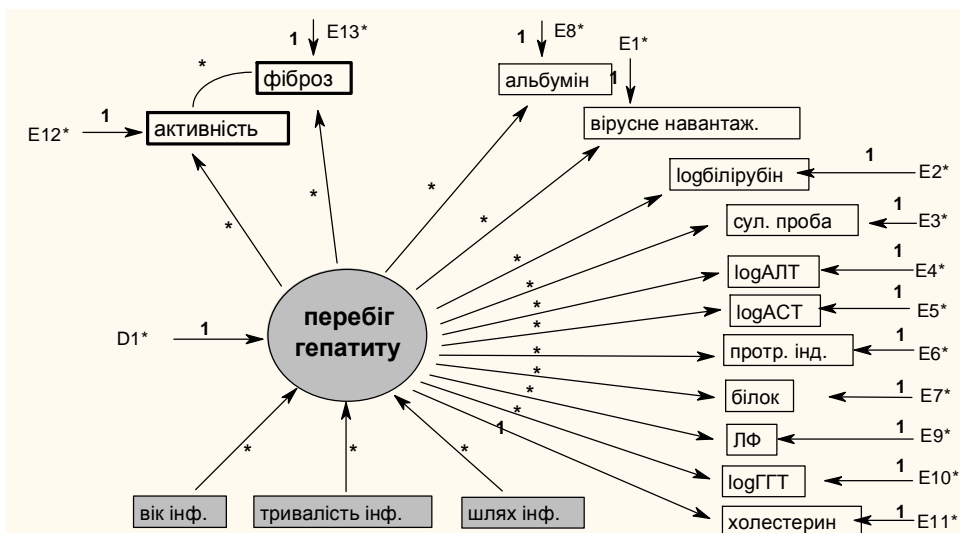
Діагностичні результати

Першим етапом дослідження була побудова структурної моделі (СМ) перебігу ХГС. Початкова модель (ПМ) виражала погляди на структуру зв'язків змінних. Такі змінні, як «вірусне навантаження», «сулемова проба», «протромбіновий індекс», «загальний білок», «альбумін», «холестерин», «білірубін», «АлАТ», «АсАТ», «ГГТ» поряд з «активністю» та «фіброзом», визначалися спільним фактором. Цей фактор безпосередньо не вимірювався, тобто він був латентним за термінологією структурного моделювання і мав назву «перебіг захворювання». Про стан латентного фактора (ЛФ) свідчили безпосередньо ви-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

мірювані, або ж «маніфестні» змінні. Проте сам цей фактор також визначався комплексом інших маніфестних змінних і латентних факторів. Комплекс був представлений лише трьома маніфестними змінними: «вік інфікування», «тривалість захворювання», «шлях інфікування». Останні були екзогенними за термінологією структурного моделювання, так як не визначалися ніякими іншими факторами і змінними. Навпаки, змінні/фактори, що визначалися іншими змінними/факторами, були ендегенними – це «вірусне навантаження», «сулемова проба», «протромбіновий індекс», «загальний білок», «альбумін», «холестерин», «білірубін», «АлАТ», «АсАТ», «ГГТ», «активність», «фіброз», латентний фактор – перебіг захворювання, який позначимо F1. Активність гепатиту та фіброз визначали один одного, тобто були коваріацією за термінологією структурного моделювання.

Графічно СМ ХГС у просторі змінних, що вивчали, наведена на малюнку 1. Стрілки показують напрямок залежності. Маніфестні змінні окреслені прямокутником, латентна – колом. Змінні, що визначають інші змінні/фактори, затушовані. E1...E13 позначені залишки залежних змінних моделі, D1 позначає залишок ЛФ (частка дисперсії, яка не пов'язана з обумовлюючими фактор змінними). На стрілках зв'язків наведені «*», тобто параметр моделі, що потрібно оцінити, «*» біля параметрів залишків позначає їх дисперсію, що теж оцінюється моделлю. «1» позначені параметри моделі, що для мети ідентифікації введені як константи із значеннями 1 (як у випадку зв'язку ЛФ зі змінною «холестерин») або ж логічно дорівнюють одиниці, як то зв'язки залежних змінних із своїми залишками. Дуга між «активність гепатиту» та «фіброз» свідчить про заданий моделлю параметр коваріації між цими двома змінними.



Мал. 1. Початок

Всі три умовності ступенів свободи, що перевищує кількість оціночних параметрів моделі (136 проти 30); вимога шкалювання дисперсії ЛФ та вимога щодо рекурсії латентних факторів між собою – виконані. Таким чином, ПМ ідентифікована, тобто її параметри можна оцінити. Індекси прийнятності ПМ наведені в таблиці 1.

Досягнуті алгоритмом менші значення функції свідчать про добру підгонку моделі (відповідно менші значення χ^2 моделі). Індекс якості підгонки (GFI) показує частку інформації

маніфестних змінних, оціненої на основі параметрів моделі. Більші значення свідчать про краще відтворення моделлю залежностей, що мають місце між змінними вибірки. Квадратний корінь із залишків моделі (RMR) показує, наскільки великі величини залишків моделі. Індекс відносної якості підгонки (CFI) показує, наскільки модель відтворює властиві вибірці закономірності через зіставлення χ^2 моделі з таким нульовою моделі. Нульова модель взагалі не має жодних параметрів. Чим більша відмінність χ^2 , тим краще параметри мо-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

делі описують вибіркові (несуть додаткову інформацію порівняно з нульовою моделлю). Значення понад 0,95 вказують на добру підгонку мо-

делі. *Ненормований індекс Бентлера-Бонетта (NNFI)* теж порівнює χ^2 моделі з такою нульовою моделі.

Таблиця 1

Індекси прийнятності початкової й остаточної моделей, отримані за результатами роботи процедури *CALIS* статистичної системи *SAS*

Індекс	Початкова модель
Оціночна функція	4,1277
Якості підгонки (<i>Goodness of Fit Index, GFI</i>)	0,7208
<i>GFI</i> , скоректований на ступені свободи	0,6203
Квадратний корінь з залишків моделі	0,1454
<i>GFI</i> , скоректований на ступені свободи і параметри χ^2 моделі	0,6006
Ступені свободи χ^2 моделі	297,1930
Р-значення χ^2 моделі	100
Відносної якості підгонки (<i>CFI</i>)	<0,0001
Ненормований індекс Бентлера-Бонетта (<i>NNFI</i>)	0,1905
	0,0286

Аналіз індексів показав недостатню спроможність початкової структури моделі до відтворення вибіркової коваріаційної матриці маніфестних змінних. Хоч *GFI* показує, що модель відтворює 72 % інформації вибіркової коваріаційної матриці маніфестних змінних, Р-значення χ^2 моделі вказує на суттєву ($p < 0,0001$) неспроможність

моделі відтворити останню. Значення індексів *CFI* та *NNFI* мають надто малі значення, що теж свідчить про погану підгонку моделі [3].

Остаточна модель (ОМ) була зроблена з використанням ПМ як базисної (табл. 2) [4].

Графічне представлення остаточної структурної моделі зображено на малюнку 2.

Таблиця 2

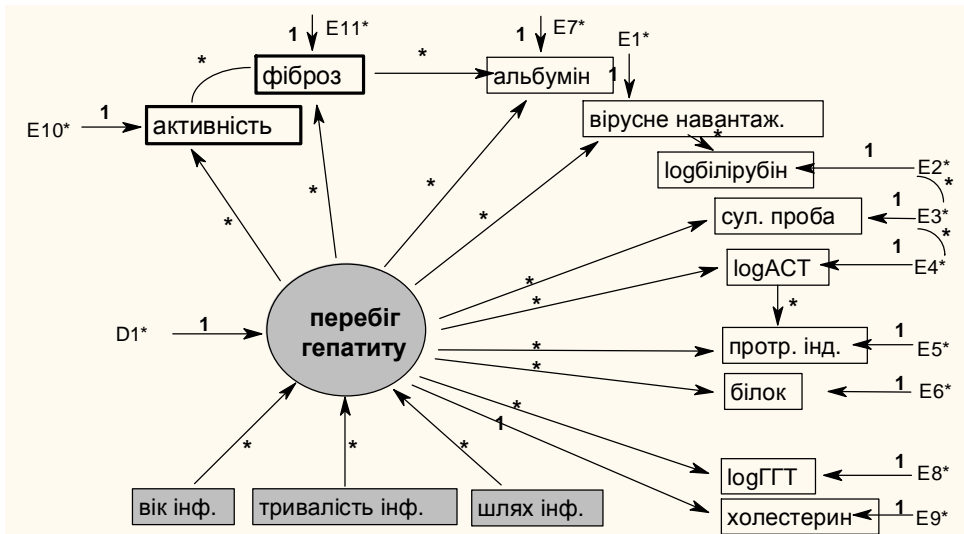
Тестування можливих варіантів зміни моделі за методом множників Лагранжа та критерієм Уайльда

Залежна змінна	Незалежна змінна	<i>Chi-Square</i>	<i>Pr>ChiSq</i>
Матриця коваріацій екзогенних змінних			
E5	Тривалість захворювання	4,85297	0,0276
D1	E7	3,84456	0,0499
Матриця коваріацій екзогенних з ендогенними змінними			
Вірусне навантаження	Шлях інфікування	2,24620	0,1339
Активність	Тривалість захворювання	2,20433	0,1376
Матриця коваріацій ендогенних змінних			
Альбумін	Протромбіновий індекс	4,54345	0,0330
F1	Альбумін	4,39010	0,0361
Покроковий багатомірний тест Уайльда			
<i>Lamb9</i>	(параметр)	0,73984	0,3897
<i>The18</i>	(параметр)	1,86881	0,3928

Привертає увагу виключення з моделі маніфестних змінних «АсАТ» і «ЛФ» як надлишкових (такі, що не несуть додаткової інформації), поява зв'язків між ендогенними змінними, а саме «вірусне навантаження» достовірно визначає «білірубін», «АсАТ» достовірно визначає змінну «протромбіновий індекс», «фіброз» достовірно визначає змінну «альбумін». Виключений зв'язок між ЛФ і змінною «білірубін» як статистично не

підтверджений. У структуру моделі проте включені додаткові параметри коваріацій між залишками.

Таким чином, ОМ включає 12 ендогенних змінних, з них 11 маніфестних («вірусне навантаження», «сулемова проба», «протромбіновий індекс», «загальний білок», «альбумін», «холестерин», «активність», «фіброз», «білірубін», «АсАТ», «ГГТ») і латентний фактор F1. Також у модель входять 15 екзогенних змінних, з них 3 маніфестні



Мал. 2. Остаточн

(«тривалість хі інфікування») і 12 змінних залишків (E1...E11, D1), які безпосередньо не вимірюються.

Всі умови ідентифікації ОМ були виконані. Так, за умови наявності 14 маніфестних змінних, а саме «вірусне навантаження», «сулемова проба», «протромбіновий індекс», «загальний білок», «альбумін», «холестерин», «активність», «фіброз», «білірубін», «АсАТ», «ГГТ», «тривалість хвороби», «вік інфікування», «шлях інфікування» ми маємо $(14^2+14)/2=105$ ступенів свободи моделі. У той час як кількість параметрів моделі, що підлягає оцінці, становить 35. Тобто $105 > 35$ і умова виконана.

Зіставлені індекси прийнятності ПМ і ОМ, наведені в таблиці 1, свідчать про добрі якості моделі. Значення оціночної функції достатньо мале і значно менше, ніж в базисній моделі (0,7286 проти 4,1277). Відповідно низькі значення χ^2 моделі

коваріаційної матриці вибірки ($p=0,84$). Значення *GFI* вказує, що модель відтворює 89,6 % інформації вибіркової коваріаційної матриці маніфестних змінних. Значення індексів *CFI* та *NNFI* перевищують 0,95, що теж свідчить про добру підгонку моделі. Значно зменшився і квадратний корінь із залишків моделі (від 0,1454 до 0,1279). За результатами аналізу середнє значення стандартизованих залишків діагоналі центральної моментної матриці моделі складало лише 1,010439, позадіагональних – 0,840672. Найбільший діагональний залишок спостерігався для оцінки дисперсії змінної «АсАТ», а саме 3,08492, що лише трохи перевищує критичне значення 3. Розподіл стандартизованих залишків ОМ має чіткий нормальний характер, що вказує на добрі описові властивості моделі.

Рівняння з оціненими параметрами для ЛФ:

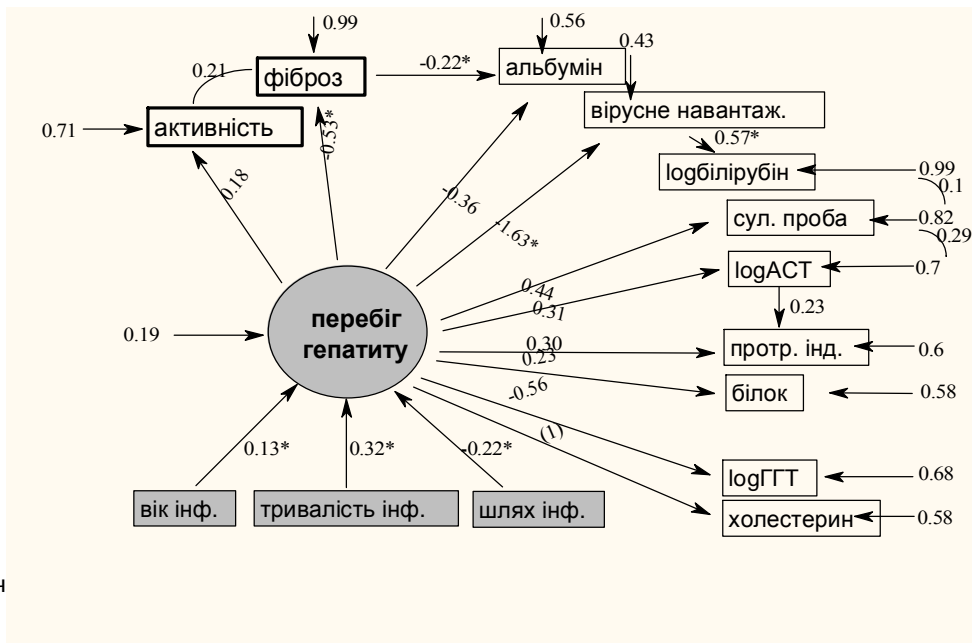
F1	=	0,3245	×	Тривалість інфекції	+	0,1294	×	Вік інфікування	-	0,2246	×	Шлях інфікування	+	D1
m		0,0903		Гам2		0,0625		Гам1		0,0848		Гам3		
t		3,5917				2,0693				2,6495				

З коефіцієнтів останнього рівняння видно, що більша тривалість хвороби (коэф.=0,3245, $t=3,59$), старший вік інфікування (коэф.=0,1294, $t=2,07$), менш небезпечний шлях інфікування (коэф.= -0,2246, $t=2,65$) достовірно збільшують рівні ЛФ, що тепер можна більш доцільно пояснити як перебіг ХГС. З попередніх рівнянь видно, що більша резистентність у свою чергу призводить до досто-

вірного зниження значень змінних «фіброз» (коэф.= -0,534, $t=2,78$), «вірусне навантаження» (коэф.= -1,6258, $t=3,85$), «альбумін» через «фіброз» (коэф.= -0,2197, $t=2,1$).

Графічне представлення остаточної структурної моделі гепатиту з оціненими параметрами зображено на малюнку 3.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 3. Остаточ

За результ активність гепатиту лише на 1,47 % визначається структурною моделлю, в той час як фіброз на 10,13 %. Тобто за заданими змінними модель краще описує стан фіброзу печінки, ніж активність гепатиту. Велика частка (39,3 %) дисперсії ЛФ визначається змінними «вік інфікування», «тривалість хвороби», «шлях інфікування».

Наступним етапом дослідження було тестування гіпотези щодо однаковості перебігу ХГС при різних генотипах вірусу. Практично нульова гіпотеза передбачає однакове формування рівнів комплексу розглянутих показників і їх зв'язку між собою за різних генотипів вірусу. Можна протестувати цю гіпотезу через зіставлення СМ за різних генотипів. СМ будуть описувати структурні зв'язки змінних при всіх генотипах та різнитися лише при оцінці параметрів. Чим ближчі ці параметри будуть

тим більше статистичне оцінювання буде схилитись до однаковості перебігу гепатиту при різних генотипах вірусу [5]. Статистичне оцінювання гіпотези буде проходити на основі зіставлень χ^2 моделей з оціненими і прирівняними до таких у ОМ параметрами [5].

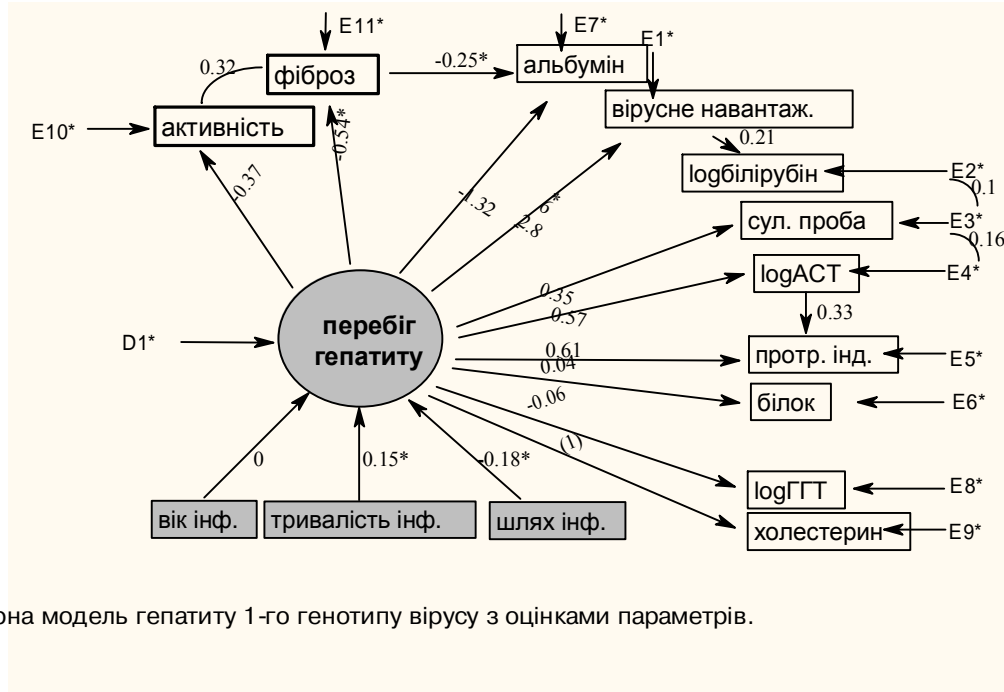
Отримані значення індексів оцінки моделі для 1-го генотипу вірусу без обмежень на параметри моделі наведені у таблиці 3 (модель *MG1*). Як видно, порівняно з оцінками ОМ, що об'єднує всі генотипи вірусу (модель *MG*), модель *MG1* характеризується більшим значенням оціночної функції (0,8221 проти 0,7286), меншим коефіцієнтом детермінації *GFI* (0,8826 проти 0,8959) і значенням χ^2 всього 39,4618, так як кількість одиниць спостережень з вірусом генотипу 1 складає 49 (тобто $\chi^2=0,8221 \times 48=39,46$).

Таблиця 3

Індекси остаточної моделі (*MG*), з 1-м генотипом вірусу без обмежень на параметри моделі (*MG1*), з 1-м генотипом вірусу з обмеженнями на параметри моделі (*MG1**), отримані за результатами роботи процедури *CALIS* статистичної системи *SAS*

Індекс	<i>MG</i>	<i>MG1</i>	<i>MG1*</i>
Оціночна функція	0,7286	0,8221	1,1762
Якості підгонки (<i>Goodness of Fit Index, GFI</i>)	0,8959	0,8826	0,8320
<i>GFI</i> , скоректований на ступені свободи	0,8292	0,8073	0,7767
Квадратний корінь з залишків моделі	0,1279	0,1449	0,1614
<i>GFI</i> , скоректований на ступені свободи і параметри	0,6301	0,6207	0,7223
χ^2 моделі	52,4572	39,4618	84,6891
Ступені свободи χ^2 моделі	64	64	79
P-значення χ^2 моделі	0,8483	0,9933	0,3103

Оцінені параметри моделі наведені графічно на малюнку 4.



Мал. 4. Структурна модель гепатиту 1-го генотипу вірусу з оцінками параметрів.

Наступним кроком ми отримали індекси моделі з 1-м генотипом вірусу з обмеженнями на параметри моделі. В результаті отримані індекси наведені у таблиці 3 (модель $MG1^*$). Якість моделі закономірно гірша, ніж моделі $MG1$, так як ряд параметрів ми зафіксували, і підгонка здійснювалась за меншої кількості параметрів і відповідно більшої кількості ступенів свободи, а саме 79.

Тестування гіпотези щодо однаковості перебігу ХГС при різних генотипах вірусу показало, що різниця χ^2 моделей $MG1$ і $MG1^*$ становить $\Delta\chi^2=45,227$ (84,6891-39,4618), а різниця ступенів свободи складає відповідно $\Delta df=15$ (79-64). Тестова статистика χ^2 має значення 45,227 зі ступенями свободи 15. З таблиць χ^2 -розподілу дізнаємося, що вірогідність такого значення χ^2 становить $p=0,000071$. Тобто, з вірогідністю понад 99,999 % можна стверджувати, що перебіг ХГС залежить від генотипу вірусу.

Немає необхідності проводити ті ж оцінки для 2-го та 3-го генотипів вірусу, так як відмінність перебігу ХГС за цієї комбінації генотипів тотожна до ствердження відмінності перебігу ХГС при ураженні 1-м генотипом вірусу. Звичайно, коефіцієнти структурної моделі для вірусів 2-го та 3-го генотипів будуть відрізнятися від остаточної моделі в інший бік, ніж для моделі вірусу 1-го генотипу.

Висновки

1. На перебіг ХГС більшою мірою впливають величина вірусного навантаження (-1,63) та ступінь фібротичних змін у печінці (-0,53), меншою мірою – вік хворих на момент інфікування (0,13), тривалість захворювання (0,32) та шлях інфікування (-0,22).
2. У хворих з 1-м генотипом вірусу спостерігається істотне зростання впливу вірусного навантаження (-2,86) на перебіг захворювання, у той час коли вік пацієнтів на момент інфікування взагалі втрачає значення.
3. Предикторами формування фіброзу печінки у хворих на ХГС є зниження вмісту альбуміну в плазмі крові (-0,25), передусім у пацієнтів з 1-м генотипом вірусу, тоді як активність запального процесу в печінці достовірного впливу на розвиток фібротичних змін не має.

Література

1. Allison P.D. Multiple Imputation for Missing Data: A Cautionary Tale // Sociological Methods and Research. – 2000. – V. 28. – P. 301-309.
2. Barnard J., Meng X.L. Applications of Multiple Imputation in Medical Studies: From AIDS to NHANES // Statistical Methods in Medical Research. – 1999. – V. 8. – P. 17-36.
3. Dijkstra T.K. On Statistical Inference with Parameter Estimates on the Boundary of the Parameter Space // Brit. J. Mathematical and Statistical Psychology. – 1992. – V. 45. – P. 289-309.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

4. McDonald R.P., Hartmann W. A Procedure for Obtaining Initial Values of Parameters in the RAM Model // Multivariate Behavioral Research. – 1992. – V. 27. – P. 57-176.

5. Hartmann W.M. The NLP Procedure: Extended User's Guide, Cary: SAS Institute Inc. – 1992. – 1002 p.

MODERN MODEL OF CHRONIC HEPATITIS C COURSE DEPENDING ON VIRUS GENOTYPE

L.V. Moroz, O.M. Ocheredko, O.F. Shkondyna, V.M. Dudnyk, V.P. Klymenyuk

SUMMARY. The purpose of research was to test the hypothesis on similarity or difference of CHC course at various HCV genotypes by comparing structural

models of CHC. 366 CHC patients were investigated: in 257 (70,2 %) was revealed HCV genotype 1, in 24 (6,6 %) – HCV genotype 2, in 80 (21,9 %) – HCV genotype 3. Structural equation modeling was applied (SAS 9.13).

Clinical course of CHC was found to be primarily determined by viral loading (-1,63), stage of liver fibrosis (-0,53), to less extend by the age of infection contraction (0,13), duration of disease (0,32), source of infection (-0,22). Patients with HCV genotype 1 demonstrated significant increase of viral loading influence (-2,86) while age of infection contraction lost its significance.

Key words: chronic hepatitis C, HCV genotype, modeling of disease course.

© Бугай Б.Г., Цибік О.О., 2009
УДК 616.36-002-036.12+616.61]-037

Б.Г. Бугай, О.О. Цибік

Оригінальні дослідження
Сучасна модель перебігу хронічного гепатиту С залежно від генотипу вірусу гепатиту С

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

На основі тривалого спостереження (10-15 років) за 115 хворими на хронічне запалення гепатобіліарної системи встановили, що частота розвитку й особливості нефротичного синдрому зумовлені комплексом причин і набором патологічних процесів. Серед них комбінація хронічного вірусного запалення печінки, холе- й уролітіазу є найважливішим фактором ризику.

Ключові слова: хронічний гепатит В і С, гепаторенальний синдром.

Про існування гепаторенального синдрому відомо давно [1]. Певний час він розглядався як загрозна для життя ускладнення декомпенсованих хронічних захворювань печінки, що призводять до порушення ниркового кровообігу і на цій основі – розвитку патологічних змін у нирках. З іншого боку, дані хронометричних досліджень свідчать про те, що хронічний пієлонефрит перебігає з різними супутніми захворюваннями внутрішніх органів, які,

у свою чергу, сприяють хронізації процесу в нирках, погіршують його перебіг і потребують ранньої діагностики і лікування [2].

У контексті позапечінкових проявів HBV-інфекції розглядається розвиток мезангіопроліферативних, мембранозних і тубулоінтерстиціальних нефритів, які проявляються клінічно разом з вірусним гепатитом зазначеної етіології [3, 4], що підтверджувалося виявленням при гістологічному дослідженні біоптатів нирок у петлях клубочків та епітелії канальців HBsAg за допомогою методу люмінесцентної мікроскопії [5].

Відомо, що гломерулонефрит може розвиватися як наслідок хронізації гострого гепатиту В, проявлятися як основний синдром хронічного персистуючого гепатиту або супроводжувати хронічний активний гепатит чи цироз печінки. Можливий варіант, коли він є цілком ізольованим проявом HBV-інфекції, котра, за даними різних авторів, виявляється у 7-30 % хворих на