



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103143** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
A61B 5/00
A61B 10/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 03954	(72) Винахідник(и): Мороз Лариса Василівна (UA), Яцик Інна Вікторівна (UA), Очередько Олександр Миколайович (UA), Лівшиць Людмила Аврамівна (UA), Пампуха Володимир Миколайович (UA)
(22) Дата подання заявки: 24.04.2015	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.12.2015	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.12.2015, Бюл.№ 23	(73) Власник(и): ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ТЕМПУ ПРОГРЕСУВАННЯ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування темпу прогресування фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С полягає у тому, що проводять опитування пацієнта (встановлюється вік пацієнта, наявність супутнього цукрового діабету II типу), визначають рівень глюкози натщесерце, вміст ANA методом ІФА, поліморфізми - 511 C>T гена IL-1 β , - 1082 G>A гена IL-10, I/D гена АПФ методом рестрикційного аналізу продуктів ПЛР та прогнозують темп прогресування фіброзоутворення (ТПФ) за допомогою формули моделі логістичної регресії.

UA 103143 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до гепатології, а саме до способу прогнозування темпу прогресування фіброзоутворення в тканині печінки у дорослих, хворих на хронічний гепатит С.

Інфікованість вірусом гепатиту С (ВГС) на сьогодні складає майже 2-3 % населення земної кулі, а 27 % цирозів печінки та 25 % гепатоцелюлярних карцином відносять на рахунок гепатиту С [Averhoff F.M. Global Burden of Hepatitis C: Considerations for Healthcare Providers in the United States / F.M. Averhoff, N. Glass, D. Holtzman // *Clinical Infectious Diseases*. - 2012. Vol. 55. - Suppl. - P. 10-15]. В ракурсі цього на теперішній час постає питання дослідження прогресування хронічної ВГС - інфекції.

На перебіг хронічного гепатиту С (ХГС) впливають фактори вірусу (його генотип), вживання алкоголю, тютюну та коноплі, гепатотоксичних ліків, вік, стать, раса пацієнта [Impact of common risk factors of fibrosis progression in chronic hepatitis C / S. Riieger, P.Y. Bochud, J.F. Dufour, B. Mullhaupt [et al.] // *Gut*. - 2014, Wilder J. A Review of the Natural History of Chronic Hepatitis C Infection / J. Wilder, K. Patel // *N A J Med Sci*. - 2014. - Vol. 7(1). - P. 1-7.], наявність ко-інфекцій (з вірусним гепатитом В, ВІЛ), цукрового діабету II типу, інсулінорезистентність [Negro F. Hepatitis C virus and type 2 diabetes / F. Negro, M. Alae // *World J Gastroenterol*. - 2009. - Vol. 15 (13). - P. 1537-1547], синдром перевантаження залізом [Sikorska K. Pathogenesis and clinical consequences of iron overload in chronic hepatitis C - impact of host and viral factors related to iron metabolism / K. Sikorska, T. Romanowski, K. Bielawski // *Journal of Biotechnology, Computational Biology and Bionanotechnology*. - 2011. - Vol. 92(1). - P. 54-65].

Наші співвітчизники розробили модель перебігу хронічних вірусних гепатитів в залежності від статевих, антропометричних і соматотипологічних показників [Патент № 42709 (10.07.2009) Спосіб моделювання можливості виникнення і перебігу хронічних вірусних гепатитів в залежності від статевих, антропометричних і соматотипологічних показників] та модель, яка поєднує оцінку клінічних ознак, біохімічних показників та наявності супутньої ЕБВ - інфекції [Патент № 82831 (12.08.2013) Спосіб прогнозування перебігу хронічного гепатиту С].

Проте серед факторів макроорганізму, що впливають на перебіг ХГС та ключовий момент патогенезу цього захворювання - фіброгенез, останнім часом почали активно досліджуватися генетичні, роль яких, з огляду на вже отримані науковцями даних, важко переоцінити.

Цікавим є визначення алельних варіантів таких цитокінів, як IL-1 β , тобто прозапального (діє профіброгенно), та IL-10, протизапального (має протифіброгенні властивості). Встановлено, що генотипи гену IL-1 β C/T та T/T асоційовані з підвищеною продукцією IL-1 β [Самоходская Л.М. Прогностическое значение комбинации аллельных вариантов генов цитокинов и гемохроматоза у больных хроническим гепатитом С / Л.М. Самоходская, Т.М. Игнатова, С.М. Абдуллаев // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. - 2007. - Т. 17, № 2. - С. 50-56]. Виявлено, що алель-1082G показує підвищену транскрипційну активність щодо промотору IL-10 [Gender susceptibility to chronic hepatitis C virus infection associated with interleukin 10 promoter polymorphism / N. Paladino, H. Fainboim, G. Theiler [et al.] // *Journal of Virology*-2006. - V. 80. - №. 18. - P. 9144-9149].

Поряд з інтерлейкінами на прогресування ХГС впливає вазоактивний цитокін ангіотензин II, що сприяє фіброзу печінки. За утворення ангіотензину II відповідає АПФ. Знайдено асоціацію рівня АПФ з I/D поліморфізмом його гена [PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene / B. Rigat, C. Hubert, P. Corol [et al.] // *Nucleic Acid Researches*-1991. - V. 20. - №. 6. - P. 1433.].

Хоча і отримано деяке підґрунтя для асоціації перебігу ХГС з поліморфізмом генів IL-1 β , IL-10, АПФ, проте існуючі дані досить неоднозначні, а в рамках вітчизняних досліджень ця проблема взагалі нова.

Прототип способу, що пропонується, невідомий.

В основу корисної моделі "Спосіб прогнозування темпу прогресування фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С" поставлено задачу оцінки швидкості фіброзоутворення в тканині печінки у дорослих, хворих на хронічний гепатит С, шляхом визначення поліморфізмів - 511 C>T гена IL-1 β , - 1082 G>A гена IL-10, I/D гена АПФ, ANA (антинуклеарних антитіл) та з урахуванням віку пацієнта та наявності супутнього цукрового діабету II типу. Це дасть змогу скорегувати план індивідуального ведення хворого на ХГС та прийняти рішення про термін початку специфічної протівірусної терапії.

Поставлена задача вирішується способом, в якому визначається сукупність показників, отриманих шляхом опитування пацієнта (встановлюється вік пацієнта, наявність супутнього цукрового діабету II типу), визначення рівня глюкози натщесерце, вмісту ANA методом ІФА, поліморфізмів - 511 C>T гена IL-1 β , - 1082 G>A гена IL-10, I/D гена АПФ методом рестрикційного аналізу продуктів ПЛР. На основі результатів обстеження 121 хворого на

хронічний гепатит С та 99 практично здорових осіб контрольної групи (мешканців Подільського регіону у 3-му поколінні) з використанням епідеміологічних, клінічних, біохімічних, серологічних, молекулярно-біологічних, молекулярно-генетичних досліджень, УЗД та проведення пункційної біопсії печінки усім пацієнтам з ХГС з подальшою оцінкою морфологічних змін структури печінки за шкалою METAVIR за допомогою логістичної регресії у середовищі пакету Mathcad 2000 Professional s/n EN902006DS2125B (персональна версія, ліцензована Dan Kirshner & Oleksandr Ocheredko, US) було створено прогностичну модель темпів прогресування фіброзоутворення у хворих на ХГС.

Формула прогнозу темпів прогресування фіброзоутворення в тканині у хворих на ХГС має наступний вигляд:

$$r = \{1 + \exp(-5,0729 + 0,061 * \text{вік} + 1,8778 * \text{ЦД II типу} + 0,6423 * \text{позитивні ANA} + 0,9706 * \text{генотип I/D гена АПФ} + 1,82 * \text{генотип I/I гена АПФ} + 1,0529 * \text{генотип C/T гена IL-1}\beta + 2,0567 * \text{генотип T/T гена IL-1}\beta + 1,1029 * \text{генотип G/A гена IL-10} + 1,7901 * \text{генотип A/A гена IL-10})\}^{-1},$$

де r - прогнозована вірогідність темпів прогресування фіброзоутворення (ТПФ),

\exp - експонента,

вік - вік хворого у роках,

ЦД II типу - якщо у пацієнта є цукровий діабет II типу, то підставляємо 1, немає - 0,

позитивні ANA - якщо у пацієнта позитивні антинуклеарні антитіла (ANA), то підставляємо 1, негативні - 0,

генотип I/D гена АПФ - якщо у хворого даний генотип, то підставляємо 1, ні - 0,

генотип I/I гена АПФ - якщо у хворого даний генотип, то підставляємо 1, ні - 0,

генотип C/T гена IL-1 β - якщо у хворого даний генотип, то підставляємо 1, ні - 0,

генотип T/T гена IL-1 β - якщо у хворого даний генотип, то підставляємо 1, ні - 0,

генотип G/A гена IL-10 - якщо у хворого даний генотип, то підставляємо 1, ні - 0,

генотип A/A гена IL-10 - якщо у хворого даний генотип, то підставляємо 1, ні - 0.

Надалі знаходимо значення чутливості та специфічності r (прогнозованої вірогідності ТПФ) за таблицею:

Значення чутливості та специфічності у розрізі порогових рівнів ризику

Поріг, r	Чутливість, %	Специфічність, %
0,500	54,9	71,4
0,600	39,2	84,3
0,700	35,3	91,4
0,800	23,5	95,7
0,900	13,7	98,6

Інтерпретація результатів: Чутливість використовується як статистичний індекс прогностичної точності моделі і означає спроможність моделі вірно ідентифікувати осіб з швидким ТПФ. Наприклад, на пороговому рівні 0.5 54.9 % чутливість означає, що 54,9 % пацієнтів з швидким ТПФ будуть виявлені прогнозуванням, і 45,1 % випадків з швидким ТПФ буде пропущено. Специфічність означає спроможність моделі правильно ідентифікувати осіб з повільним ТПФ, тобто отримувати "вірно-негативні" результати. Так, на пороговому рівні 0.5 71,4 % специфічність прогнозу означає, що 71,4 % пацієнтів з повільним ТПФ за результатами прогнозу будуть вірно ідентифіковані як "негативні" (з повільним ТПФ), і 28,6 % будуть хибно ідентифіковані як випадки з швидким ТПФ ("позитивні").

Приклади застосування корисної моделі.

Приклад 1. Пацієнт, 70 років з наявністю позитивних ANA, генотипом I/I гена АПФ, T/T гена IL-1 β , A/A гена IL-10. Діагноз: Хронічний вірусний гепатит С (RNA HCV+, 1b генотип), помірна активність запального процесу. Цукровий діабет II типу, легкий ступінь тяжкості, стадія компенсації.

$$r = \{1 + \exp(-5,0729 + 0,061 * 70 + 1,8778 * 1 + 0,6423 * 1 + 0,9706 * 0 + 1,82 * 1 + 1,0529 * 0 + 2,0567 * 1 + 1,1029 * 0 + 1,7901 * 1)\}^{-1} = 0,999$$

Отже, 98,6 % того, що даний пацієнт не має повільного ТПФ.

Приклад 2. Пацієнт, 18 років, з генотипом D/D гена АПФ, C/C гена IL-1 β , G/G гена IL-10. Діагноз: Хронічний вірусний гепатит С (RNA HCV+, 1b генотип), мінімальна активність запального процесу.

$$r = \{1 + \exp(-(-5,0729 + 0,061 * 18 + 1,8778 * 0 + 0,6423 * 0 + 0,9706 * 0 + 1,82 * 0 + 1,0529 * 0 + 2,0567 * 0 + 1,1029 * 0 + 1,7901 * 0))\}^{-1} = 0,018$$

Отже, пацієнт має повільний ТПФ.

Таким чином, дана модель має високу специфічність, що дає змогу використовувати її як вагомий засіб підтвердження швидкого темпу прогресування фіброзоутворення в тканині печінки у дорослих, хворих на ХГС. Це дає змогу скорегувати план індивідуального ведення пацієнтів з ХГС та вчасно розглянути питання про проведення специфічної протівірусної терапії.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування темпу прогресування фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С полягає у тому, що проводять опитування пацієнта (встановлюється вік пацієнта, наявність супутнього цукрового діабету II типу), визначають рівень глюкози натщесерце, вміст ANA методом ІФА, поліморфізми - 511 С>Т гена IL-1 β , - 1082 G>A гена IL-10, I/D гена АПФ методом рестрикційного аналізу продуктів ПЛР та прогнозують темп прогресування фіброзоутворення (ТПФ) за допомогою формули моделі логістичної регресії, яка має наступний вигляд:

$$r = \{1 + \exp(-(-5,0729 + 0,061 * \text{вік} + 1,8778 * \text{ЦД II типу} + 0,6423 * \text{позитивні ANA} + 0,9706 * \text{генотип I/D гена АПФ} + 1,82 * \text{генотип I/I гена АПФ} + 1,0529 * \text{генотип C/T гена IL-1}\beta + 2,0567 * \text{генотип T/T гена IL-1}\beta + 1,1029 * \text{генотип G/A гена IL-10} + 1,7901 * \text{генотип A/A гена IL-10})\}^{-1},$$

де r - прогнозована вірогідність ТПФ,

\exp - експонента,

вік - вік хворого у роках,

ЦД II типу - якщо у пацієнта є цукровий діабет II типу, то підставляємо 1, немає - 0, позитивні ANA - якщо у пацієнта позитивні антинуклеарні антитіла (ANA), то підставляємо 1, негативні - 0,

генотип I/D гена АПФ - якщо у хворого даний генотип, то підставляємо 1, ні - 0,

генотип I/I гена АПФ - якщо у хворого даний генотип, то підставляємо 1, ні - 0,

генотип C/T гена IL-1 β - якщо у хворого даний генотип, то підставляємо 1, ні - 0,

генотип T/T гена IL-1 β - якщо у хворого даний генотип, то підставляємо 1, ні - 0,

генотип G/A гена IL-10 - якщо у хворого даний генотип, то підставляємо 1, ні - 0,

генотип A/A гена IL-10 - якщо у хворого даний генотип, то підставляємо 1, ні - 0.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601