

УКРАЇНА



# ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 124223

**СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ШВИДКОГО ПРОГРЕСУВАННЯ  
ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ  
ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ С**

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **26.03.2018.**

Заступник міністра економічного розвитку і торгівлі України

М.І. Тітарчук





УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **124223** (13) **U**  
(51) МПК (2018.01)  
**A61B 5/00**  
**G01N 33/576** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

(21) Номер заявки: **u 2017 10853**  
(22) Дата подання заявки: **06.11.2017**  
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **26.03.2018**  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **26.03.2018, Бюл.№ 6**

(72) Винахідник(и):  
**Дубинська Галина Михайлівна (UA),  
Коваль Тетяна Ігорівна (UA),  
Сизова Людмила Михайлівна (UA),  
Ізюмська Олена Михайлівна (UA),  
Кайдашев Ігор Петрович (UA),  
Ковальова Олена Михайлівна (UA)**  
(73) Власник(и):  
**ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ  
ЗАКЛАД УКРАЇНИ "УКРАЇНЬСЬКА  
МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА  
АКАДЕМІЯ",  
вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011 (UA)**

**(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ШВИДКОГО ПРОГРЕСУВАННЯ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ С**

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування швидкого прогресування фіброзу печінки у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із хронічним гепатитом С включає загально-клінічне, лабораторне і молекулярно-генетичне обстеження. При визначенні початкового рівня CD4 лімфоцитів менше 350 кл/мкл, підвищених рівнів загального білірубіну, аспартат-амінотрансферази та лімфоцитів, нормального генотипу (Gln11Gln; 11Gln/-) гена TLR7 за допомогою формули моделі логістичної регресії прогнозується вірогідність (P) швидкого прогресування фіброзу печінки у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із хронічним гепатитом С.

UA 124223 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме - до інфекційних хвороб і медичної генетики, й призначається для прогнозування ризику швидкого прогресування фіброзу печінки (ФП) у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із хронічним гепатитом С (ХГС).

ВІЛ-інфекція та ХГС є найбільш важливими проблемами сучасної інфектології. Поєднана коінфекція ВІЛ/ХГС сприяє прогресуванню як ураження печінки, так і збільшує ризик розвитку побічних ефектів антиретровірусної терапії. Для ХГС характерне постійне прогресування і у частини хворих цироз печінки є фінальним етапом природнього перебігу даної хвороби. Трансформація ХГС у цироз відбувається протягом кількох десятиліть, в середньому за 20-30 років від моменту інфікування, однак у одних хворих цей час може тривати менше 20, а у інших подовжуватися до 50 і більше, тому швидкість прогресування фіброзу (ШПФ) є однією з ключових характеристик пацієнта, на якій базується прогноз перебігу та індивідуалізація лікувально-діагностичної тактики при даній інфекції.

Останнім часом увагу вчених привертає пошук генетичних детермінант впливу на ШПФ. Зокрема вивчаються рецептори вродженої імунної системи Toll-like receptor (TLR), які розпізнають патогенні структури і запускають ефекторні механізми вродженого імунітету. Широкий спектр лігандів TLR і наявність їх на більшості клітин організму обумовлює їхню участь у патогенезі багатьох захворювань. З точки зору вивчення ВІЛ-інфекції та ХГС особливий інтерес представляє ген TLR7, оскільки його лігандом є саме вірусна РНК.

Враховуючи, то ШПФ є важливою характеристикою пацієнта з ХГС, пошук та визначення як генетичних, так і інших предикторів швидкого прогресування ФП, є актуальним науково-практичним завданням, вирішення якого дозволить прогнозувати перебіг даної хвороби у ВІЛ-інфікованих.

Способи прогнозування швидкого прогресування ФП у ВІЛ-інфікованих із ХГС у науковій літературі не описані. Тоді як відомими способами прогнозування ШПФ при ХГС є: спосіб прогнозування прогресуючого перебігу ХГС, в основу якого покладено сумування результатів аналізу ДНК пацієнтів на наявність поліморфізмів генів цитокінів: (-511) С/Т гена IL-1b, (-174) G/C гена IL-6 та (+915) G/C гена TGF-b1 та оцінку схильності носія певного генотипу до прогресування ФП при ХГС за запропонованою таблицею (Пат. 2317335 Российская Федерация, МПК С12Q 1/68; С12N 15/24. Способ прогнозирования прогрессирующего течения хронического гепатита С (развития цирроза печени) путем анализа комбинации полиморфизмов генов цитокинов /Краснова Т.Н., Игнатова Т.М., Ткачук В.А., Абдуллаев С.М., Целищева Ю.И., Мухин Н.А., Самоходская Л.М.; заявитель и патентообладатель: ООО "Университетская медицина". № 2006127392/13; заявл. 28.07.2006; опубл.20.02.2008); спосіб прогнозування швидкого прогресування захворювання у хворих на ХГС, який полягає у вивченні показників індексу маси тіла, кількісного вмісту в крові лімфоцитів, які експресують маркери CD3/CD25+, CD3/CD95+, CD118+лімфоцитів, концентрації у крові інсуліноподібного фактора росту (IGF-1), трансформуючого фактора росту (TGF-1b), генотипу ВГС, антигенів HLA-системи та розрахунку на основі отриманих даних сумарного показника, за значенням якого прогнозується перебіг ХГС (Пат. 2354975 Российская Федерация, МПК G01N 33/53; G01N 33/68; С12Q 1/68; А61В 5/107. Способ прогноза быстрого прогрессирования заболевания у больных хроническим гепатитом С /Романова Е.Б., Амбалов Ю.М., Цыганков М.В.; заявители и патентообладатели: Романова Е.Б., Амбалов Ю.М. - № 2007145282/15; заявл. 06.12.2007; опубл. 10.05.2009); методика, яка базується на створенні прогностичної моделі, згідно з якою прогностичними факторами повільної ШПФ є: інфікування пацієнта ВГС субтипу 3а, наявність у гені TNF-A алельної пари GG (-238 G/A) і варіанта CC (C282Y) у білку гена HFE, а швидкої інфікування ВГС 1 генотипу, наявність у гені TNF-A алельного варіанта GA (-238 G/A) та варіантів CY і YY (C282Y) у білку гена HFE (Колотвин А.В. Прогностическая значимость генетического полиморфизма патогена и хозяина для оценки эффективности терапии и развития фиброза печени при хроническом гепатите С: автореф. дисс... на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 03.01.03 /Андрей Васильевич Колотвин. - М., 2014. - 21 с.).

Найбільш близьким до запропонованого є спосіб прогнозування швидкого прогресування ФП при ХГС на основі застосування прогностичної моделі, створеної методом логістичної регресії. У модель входять ознаки, які виявляються під час опитування пацієнта (вік, наявність супутньою цукрового діабету II типу), лабораторних (рівень глюкози натщесерце, вміст антинуклеарних антитіл) і молекулярно-генетичних досліджень (поліморфізми - 511 C>T гена IL-1β, -1082 G>A гена IL-10, I/D гена АПФ) із наступним внесенням їхніх значень у формулу моделі логістичної регресії (Пат. 103143 Україна МПК А61В 5/00; А61В 10/00. Способ прогнозування темпу прогресування фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С /Мороз Л.В., Яцик І.В., Очередько О.М., Лівшиць Л.А., Пампуха В.М.; заявник і патентовласник: Вінницький

національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. № u2015 03954; заявл, 24.04.2015; опубл. 10.12.2015.).

Основними недоліками запропонованих способів є необхідність визначення значної кількості варіантів генетичних маркерів, що є економічно не вигідним, а також обмежене застосування простих характеристик, доступних для оцінки в клінічній практиці.

В основу корисної моделі спосіб прогнозування швидкого прогресування ФП у ВІЛ-інфікованих із ХГС поставлена задача ідентифікації клініко-генетичних предикторів швидкого прогресування ФП у ВІЛ-інфікованих із ХГС та створення на їхній основі прогностичної моделі методом логістичної регресії.

Поставлена задача вирішується шляхом створення способу прогнозування швидкого прогресування ФП у ВІЛ-інфікованих із ХГС, який включає загально-клінічне, лабораторне та молекулярно-генетичне обстеження і відрізняється тим, що при визначенні у пацієнта початкового рівня CD4 лімфоцитів менше 350 кл/мкл, підвищених рівнів загального білірубіну, аспартат-амінотрансферази та лімфоцитів, нормального генотипу (Gln11Gln; 11Gln/-) гена TLR7, за допомогою формули моделі логістичної регресії прогнозується вірогідність швидкого прогресування ФП у ВІЛ-інфікованих із ХГС.

Запропонований спосіб створений на основі результатів ретроспективного когортного обстеження 104 ВІЛ-інфікованих пацієнтів із ХГС: чоловіків - 77 (74,0 %), жінок - 27 (26,0 %), віком від 28 до 55 років, середній - 40,2±0,6. Діагноз ХГС та ВІЛ-інфекції встановлювали згідно міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду, верифікували виявленням специфічних серологічних та молекулярно-біологічних маркерів даних інфекцій (для ХГС - виявлення у крові антитіл ВГС IgG методом ІФА та РНК ВГС методом ПЛР у режимі реального часу (RT-PCR) із генотипуванням; для ВІЛ-інфекції виявлення антитіл до ВІЛ у крові методом ІФА). Хворі, інфіковані іншими гепатотропними вірусами, виключались із дослідження.

Програма обстеження патентів включала: оцінку скарг та анамнестичних даних із детальним аналізом медичної документації, фіскальний огляд, загально-клінічне дослідження периферичної крові, визначення біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки, рівня CD4 лімфоцитів (початкового та на момент дослідження) і генетичних маркерів (генотипування гена TLR7 з метою визначення носійства поліморфної алелі 11Leu).

Стадію ФП за шкалою METAVIR встановлювали за допомогою методів FibroTest та транз'єнтної еластометрії печінки. Орієнтовну тривалість інфікування ВГС встановлювали за анамнестичними даними (вказівки на перенесену жовтяничну форму гострого гепатиту С, трансфузія крові та її компонентів до введення обов'язкового скринінгу донорів, початок системного споживання ін'єкційних наркотиків), при відсутності цих фактів за клінічними та лабораторними даними (перше виявлення антитіл до ВГС, підвищення рівня трансаміназ, наведене в амбулаторних картах).

ШПФ обчислювали шляхом ділення стадії ФП за METAVIR на час її формування та вимірювали в одиницях на рік (од/рік). За результатами дослідження встановлено, що медіана розрахованої у 104 хворих ШПФ склала 0,151 (0,045-1,000) од/рік, залежно від чого були виділені групи хворих зі швидким (ШПФ>0,151 од/рік) та повільним (ШПФ≤0,151 од/рік) прогресуванням ФП - по 52 особи.

Для виявлення асоціацій між окремими показниками і створення прогностичної моделі використовували простий та множинний логістичний регресійний аналіз, діагностичну силу (розмежування хворих з негативним і позитивним прогнозом) оцінювали за допомогою ROC-кривої (статистичні програми SPSS 17.0 та STATA 11.0.).

Як потенційні фактори ризику швидкого прогресування ФП у ВІЛ-інфікованих із ХГС розглянуто 40 перемінних. У результаті створена прогностична модель із 5 предикторів (початковий рівень CD4 лімфоцитів менше 350 кл/мкл, підвищені рівні загального білірубіну, аспартат-амінотрансферази та лімфоцитів, нормальний генотип (Gln11Gln; 11Gln/-) гена TLR7), статистична значимість якої -  $\chi^2 = 54,08$ ,  $p = 0,000$ .

Запропонований спосіб виконується наступним чином: у формулу моделі логістичної регресії вносяться отримані числові результати (1 - ознака є, 0 - ознаки немає) та на основі обчислених регресійних коефіцієнтів встановлюється вірогідність (P) віднесення ВІЛ-інфікованого пацієнта із ХГС до групи ризику швидкого прогресування ФП. Формула має наступний вигляд:

$$P = \frac{1}{1 + 2,72^{-(-6,61 + 1,57 \cdot X_1 + 2,56 \cdot X_2 + 1,82 \cdot X_3 + 2,52 \cdot X_4 + 3,08 \cdot X_5)}}$$

де 2,72 - математична константа, -6,61 - константа рівняння регресії,  $X_1$  - початковий рівень CD4 лімфоцитів <350 кл/мкл (0 - ні, 1 - так),  $X_2$  - підвищений рівень загального білірубину (0 - ні, 1 - так),  $X_3$  - підвищений рівень аспартат-амінотрансферази (0 - ні, 1 - так),  $X_4$  - підвищений рівень лімфоцитів (0 - ні, 1 - так),  $X_5$  - генотип гена TLR7 (0-Gln11Leu, Leu11Leu, 11Leu/-, 1-Gln11Gln, 11Gln/-).

Точкою розмежування є значення  $P = 0,5$  (нульова гіпотеза). Розрахований показник  $P > 0,5$  дозволяє віднести ВІЛ-інфікованого пацієнта з ХГС до групи ризику швидкого прогресування ФП.

Наприклад, при наявності у пацієнта всіх вказаних предикторів вірогідність швидкого прогресування ФП складає 99,3 %:

$$P = \frac{1}{1 + 2,72^{-(-6,61 + 1,57 \cdot X_1 + 2,56 \cdot X_2 + 1,82 \cdot X_3 + 2,52 \cdot X_4 + 3,08 \cdot X_5)}} = 0,993.$$

Дана прогностична модель продемонструвала високі операційні характеристики: чутливість (доля хворих із вірним прогнозом швидкого прогресування ФП) 75,0 %, специфічність (доля хворих із вірним прогнозом повільного прогресування ФП) 76,9 %, загальна кількість правильних віднесень 75,0 %. AUC ROC-кривої запропонованої моделі склала 0,869, що згідно із загальноприйнятою експертною шкалою відповідає "дуже гарній" прогностичній здатності та доводить її ефективність для практичного застосування.

Позитивним ефектом запропонованого способу є можливість із високою точністю прогнозувати швидке прогресування ФП у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із ХГС і сформувати групу хворих, яка потребує індивідуалізації підходів до призначення протівірусної терапії ХГС на основі комплексної оцінки простих характеристик, більшість із яких використовуються в рутинній клінічній практиці.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування швидкого прогресування фіброзу печінки у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із хронічним гепатитом С, що включає загально-клінічне, лабораторне і молекулярно-генетичне обстеження, який **відрізняється** тим, що при визначенні початкового рівня CD4 лімфоцитів менше 350 кл/мкл, підвищених рівнів загального білірубину, аспартат-амінотрансферази та лімфоцитів, нормального генотипу (Gln11Gln; 11Gln/-) гена TLR7 за допомогою формули моделі логістичної регресії прогнозується вірогідність (P) швидкого прогресування фіброзу печінки у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із хронічним гепатитом С (при  $P > 0,5$  пацієнта відносять до групи ризику):

$$P = \frac{1}{1 + 2,72^{-(-6,61 + 1,57 \cdot X_1 + 2,56 \cdot X_2 + 1,82 \cdot X_3 + 2,52 \cdot X_4 + 3,08 \cdot X_5)}} ,$$

де 2,72 - математична константа, -6,61 - константа рівняння регресії,  $X_1$  - початковий рівень CD4 лімфоцитів <350 кл/мкл (0 - ні, 1 - так),  $X_2$  - підвищений рівень загального білірубину (0 - ні, 1 - так),  $X_3$  - підвищений рівень аспартат-амінотрансферази (0 - ні, 1 - так),  $X_4$  - підвищений рівень лімфоцитів (0 - ні, 1 - так),  $X_5$  - генотип гена TLR7 (0 - Gln11Leu, Leu11Leu, 11Leu/-, 1 - Gln11Gln, 11Gln/-).

(21) Номер заявки: **u 2017 10853**

(22) Дата подання заявки: **06.11.2017**

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **26.03.2018**

(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: **26.03.2018, Бюл. № 6**

(72) Винахідники:  
Дубинська Галина Михайлівна, UA,  
Коваль Тетяна Ігорівна, UA,  
Сизова Людмила Михайлівна, UA,  
Ізюмська Олена Михайлівна, UA,  
Кайдашев Ігор Петрович, UA,  
Ковальова Олена Михайлівна, UA

(73) Власник:  
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ "УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ",  
вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011, UA

(54) Назва корисної моделі:

**СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ШВИДКОГО ПРОГРЕСУВАННЯ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ С**

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб прогнозування швидкого прогресування фіброзу печінки у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із хронічним гепатитом С, що включає загально-клінічне, лабораторне і молекулярно-генетичне обстеження, який відрізняється тим, що при визначенні початкового рівня CD4 лімфоцитів менше 350 кл/мкл, підвищених рівнів загального білірубіну, аспартат-амінотрансферази та лімфоцитів, нормального генотипу (Gln11Gln; 11Gln/-) гена TLR7 за допомогою формули моделі логістичної регресії прогнозується вірогідність (P) швидкого прогресування фіброзу печінки у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із хронічним гепатитом С (при P>0,5 пацієнта відносять до групи ризику):

$$P = \frac{1}{1 + 2,72^{-( -6,61 + 1,57 \cdot X_1 + 2,56 \cdot X_2 + 1,82 \cdot X_3 + 2,52 \cdot X_4 + 3,08 \cdot X_5 )}}$$

де 2,72 - математична константа, -6,61 - константа рівняння регресії, X<sub>1</sub> - початковий рівень CD4 лімфоцитів <350 кл/мкл (0 - ні, 1 - так), X<sub>2</sub> - підвищений рівень загального білірубіну (0 - ні, 1 - так), X<sub>3</sub> - підвищений рівень аспартат-амінотрансферази (0 - ні, 1 - так), X<sub>4</sub> - підвищений рівень лімфоцитів (0 - ні, 1 - так), X<sub>5</sub> - генотип гена TLR7 (0 - Gln11Leu, Leu11Leu, 11Leu/-, 1 - Gln11Gln, 11Gln/-).

Державне підприємство  
«Український інститут інтелектуальної власності»  
(Укрпатент)

Оригіналом цього документа є електронний документ з відповідними реквізитами, у тому числі з накладеним електронним цифровим підписом уповноваженої особи Міністерства економічного розвитку і торгівлі України та сформованою позначкою часу.

Ідентифікатор електронного документа 5216130418.

Для отримання оригіналу документа необхідно:

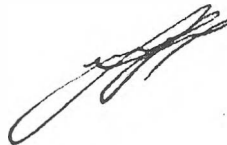
1. Зайти до ІДС «Стан діловодства за заявками на винаходи та корисні моделі», яка розташована на сторінці <http://base.uipv.org/searchInvStat/>.

2. Виконати пошук за номером заявки.

3. У розділі «Документи Укрпатенту» поруч з реєстраційним номером документа натиснути кнопку «Завантажити оригінал» та ввести ідентифікатор електронного документа.

Ідентичний за документарною інформацією та реквізитами паперовий примірник цього документа містить 2 арк., які пронумеровані та прошиті металевими люверсами.

Уповноважена особа Укрпатенту



І.Є. Матусевич

26.03.2018