



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118417** (13) **U**  
(51) МПК (2017.01)  
**G01N 33/50** (2006.01)  
**A61B 10/00**

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

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

|   |   |
|---|---|
| <b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2017 01252</b>                                     | <b>(72)</b> Винахідник(и):<br><b>Жалдак Дар'я Олександрівна (UA),<br/>Мелеховець Оксана Костянтинівна (UA),<br/>Орловський Віктор Феліксович (UA)</b> |
| <b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>10.02.2017</b>                                | <b>(73)</b> Власник(и):<br><b>СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,<br/>вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми,<br/>40007 (UA)</b>                            |
| <b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.08.2017</b>     |   |
| <b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.08.2017, Бюл.№ 15</b> |   |

**(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ФІБРОЗНИХ ЗМІН В ПЕЧІНЦІ У ХВОРИХ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ**

**(57) Реферат:**

Спосіб прогнозування фіброзних змін в печінці у хворих з неалкогольною жирковою хворобою печінки шляхом визначення ризиків прогнозування фіброзу печінки на підставі дослідження її функціонального стану та з урахуванням поліморфізму генів. Додатково хворому призначають тест "ФіброМакс" з визначенням показників:  $\alpha$ 2-макроглобулін, гаптоглобін, аполіпропротеїн А1, гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТП), загальний білірубін. При урахуванні поліморфізму генів визначають поліморфні варіанти -204A>C (rs 3808607) гена СYP7A1. При генотипах AA та CC прогнозують у хворого появу фіброзних змін в печінці (протягом 3-х років). При гомозиготному варіанті AA гена СYP7A1 стверджують о ризиках прогресування фіброзу печінки (у відсотках): для ступеня F0-F1 - 14,7 %, для ступеня F1 - 17,3 %, для ступеня F1-F2 - 7,3 %, для ступеня F2 - 2 %. При гомозиготному варіанті CC гена СYP7A1 стверджують о ризиках прогресування фіброзу печінки (у відсотках): для ступеня F0-F1 - 13,3 %, для ступеня F1 - 13,3 %, для ступеня F1-F2 - 20 %, для ступеня F2 - 23,3 %, для ступеня F3 - 3,3 %.

UA 118417 U



Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема терапії, гастроентерології та сімейної медицини та може бути використана для визначення ризиків прогресування фіброзу печінки.

5 Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) за останнє десятиліття привернула до себе увагу значної кількості як науковців, так і практикуючих лікарів. З одного боку це пов'язано з накопиченням великої кількості досліджень про патогенетичні механізми розвитку захворювання, а з іншого - збільшенням випадків діагностування захворювання як самостійної нозологічної одиниці або як супутнього. НАЖХП охоплює спектр патологій печінки: жирову дистрофію, жирову дистрофію із запаленням та ушкодженням гепатоцитів - стеатогепатит та 10 фіброз із можливістю прогресії до цирозу і навіть за результатами деяких досліджень - до гепатоцелюлярної карциноми [1]. Дисліпідемія виявляється у 20-80 % хворих з НАЖХП. Поліморфізм -204A>C (rs 3808607) в промоторній зоні гена CYP7A1 впливає на активність холестерин - 7 - альфа - гідролази, що призводить до порушення метаболізму холестерину та жовчних кислот та спричиняє розвиток дисліпідемії [2].

15 Найближчим аналогом до корисної моделі є спосіб прогнозування НАЖХП у хворих на артеріальну гіпертензію і ожиріння з урахуванням поліморфізму генів (Яринич Ю.М., Сидорчук Л.П., деклараційний патент UA 90194 U від 12.05.2014), при якому прогнозування НАЖХП проводиться на підставі дисліпідемії, гіперглікемії, гіперінсулінемії, гіпоадипонектинемії та структурно-функціональних змін у печінці з додатковим визначенням Pro12Ala поліморфізму 20 гена PPAR-γ, I/D поліморфізму гена ACE та плазмового рівня лептину.

Недоліком найближчого аналога є недостатня ефективність прогнозування, так як не враховується ступінь фіброзу печінки та потребує значних фінансових затрат на проведення всіх досліджень.

25 В основу корисної моделі поставлена задача розробити спосіб прогнозування фіброзних змін в печінці у хворих з НАЖХП шляхом визначення ризиків прогресування фіброзу печінки з використанням тесту "ФіброМакс" та з урахуванням поліморфних варіантів -204A>C (rs 3808607) гену CYP7A1, що дасть можливість попередити генетично детермінованого розвитку дисліпідемії, які є предикторами розвитку НАЖХП.

30 Поставлена задача вирішується тим, що спосіб прогнозування фіброзних змін в печінці шляхом визначення ризиків прогнозування фіброзу печінки на підставі дослідження її функціонального стану та з урахуванням поліморфізму, згідно з корисною моделлю, додатково хворому призначають тест "ФіброМакс" з визначенням показників: α2-макроглобулін, гаптоглобін, аполіпопротеїн А1, гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТП), загальний білірубін, а при урахуванні поліморфізму генів визначають поліморфні варіанти -204A>C (rs 3808607) гена CYP7A1 і при генотипах AA та CC прогнозують у хворого появу фіброзних змін в печінці 35 (протягом 3-х років), а саме при гомозиготному варіанті AA гена CYP7A1 стверджують о ризиках прогресування фіброзу печінки (у відсотках): для ступеня F0-F1-14,7 %, для ступеня F1-17,3 %, для ступеня F1-F2-7,3 %, для ступеня F2-2 %, тоді як, при гомозиготному варіанті CC гена CYP7A1 стверджують о ризиках прогресування фіброзу печінки (у відсотках): для ступеня F0- 40 F1-13,3 %, для ступеня F1-13,3 %, для ступеня F1-F2-20 %, для ступеня F2-23,3 %, для ступеня F3-3,3 %.

Використання заявленого способу з усіма суттєвими ознаками, включаючи відмінні, дозволяє оцінити ризики прогресування фіброзу печінки (від F0 до F3 ступеня морфологічних змін) за допомогою тесту "ФіброМакс" з урахуванням індивідуального генотипу поліморфних 45 варіантів гену CYP7A1, асоційованим з розвитком дисліпідемії, причому носіїв "патологічного" генотипу CC гена CYP7A1 можна віднести до груп із високим ризиком прогресування фіброзних змін в печінці, що в свою чергу, дасть можливість призначення своєчасного та адекватного лікування та попередити подальше прогресування захворювання

Запропонований спосіб вирішується наступним чином.

50 Хворому з НАЖХП призначається тест "ФіброМакс" з визначенням наступних показників: α2-макроглобулін, гаптоглобін, аполіпопротеїн А1, гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТП), загальний білірубін, та методом полімеразно ланцюгової реакції (ПЦР) встановлюється поліморфний варіант гена CYP7A1. Тест "ФіброМакс" розраховується за наступною формулою:

55  $f = 4.467 \times \log[\alpha 2 \text{ макроглобулін (г/л)}] - 1.357 \times \log[\text{гаптоглобін (г/л)}] + 1.017 \times \log[\text{ГГТП (Од/л)}] + 0.0281 \times [\text{вік (років)}] + 1.737 \times \log[\text{білірубін (ммоль/л)}] - 1.184 \times [\text{аполіпопротеїн А1 (г/л)}] + 0.301 \times \text{стать (ж=0, ч=1)} - 5.540$  з використанням програмного забезпечення (Materialise Ukraine) та у відповідності до системи METAVIR встановлюються наступні ступені фіброзу печінки: F0 - (0,00-0,21), F0-F1 - (0,22-0,27), F1 - (0,28-0,31), F1-F2 - (0,32-0,48), F2 - (0,49-0,58), F3 - (0,59-0,72), F3-F4 - (0,7300,74), F4 - (0,75-1,00). Методом ПЦР 60 визначаються поліморфні варіанти -204A>C (rs 3808607) гена CYP7A1: AA, AC або CC.

При динамічному спостереженні за хворими протягом 3-х років в групі пацієнтів з НАЖХП було встановлено, що для носіїв гомозиготного варіанта AA гена CYP7A1 було характерно достовірно високий рівень загального холестерину (ХС) та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) ( $p < 0,001$ ), а рівень тригліцеридів (ТГ) та ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) знаходились в межах норми ( $p < 0,001$ ). Ризики прогресування фіброзу печінки розраховувались як відношення кількості хворих, які знаходяться на конкретній стадії розвитку захворювання, до сумарного числа пацієнтів у виборці незалежно від ступеня розвитку морфологічних змін. Тому, для пацієнтів з генотипом AA ризики прогресування фіброзу печінки через 3 роки склали (у відсотках, %): для ступеня F0-F1-14,7 %, для ступеня F1-17,3 %, для ступеня F1-F2-7,3 %, для ступеня F2-2 %. Носії гомозиготного варіанту CC гену CYP7A1 мали високий рівень загального ХС та ТГ (в порівнянні з носіями генотипу AA), рівень ЛПНЩ знаходився в межах норми та не відрізнявся від показників пацієнтів з генотипом AA -  $p > 0,05$ , а рівень ЛПВЩ був значно знижений. Ризики прогресування фіброзних змін в печінці через 3 роки склали: для ступеня F0-F1-13,3 %, для ступеня F1-13,3 %, для ступеня F1-F2-20 %, для ступеня F2-23,3 %, для ступеня F3-3,3 %.

Приклад конкретного виконання.

Хворий П., 41 роки (а/к 1178965) звернувся до лікаря загальної практики-сімейної медицини КУ "СМКЛ № 1" для проведення планового щорічного обстеження. Скарги відсутні. Об'єктивно при огляді: підвищеного живлення, зріст 162 см, маса 89 кг, індекс маси тіла (ІМТ) - 34 кг/м<sup>2</sup>. При аналізі результатів біохімічного аналізу крові було виявлено: аланінамінотрансфераза (АЛТ) - 90 Од/л, аспартатамінотрансфераза (АСТ) - 62 Од/л, ГГТП - 157 Од/л, загальний ХС - 7,27 ммоль/л, ТГ - 7,96 ммоль/л, ЛПНЩ - 2,35 ммоль/л. За результатами ультразвукового дослідження органів черевної порожнини - Жировий гепатоз II ступеня, дифузні зміни печінки. Після більш цільового збору анамнезу - спиртних напоїв не вживав, вірусний гепатит В та С заперечував, дієтичного харчування не дотримувався - хворому був встановлений попередній діагноз: Неалкогольна жирова хвороба печінки: жирова дистрофія печінки. Для оцінки фіброзних змін печінки хворому був призначений та розрахований тест "ФіброМакс":  $\alpha 2$ -макроглобулін - 1,8 г/л, гаптоглобін - 1,67 г/л, аполіпопротеїн А1-1,49 г/л, ГГТ - 157 Од/л, загальний білірубін - 17,6 ммоль/л. Згідно з формулою був встановлений ступінь фіброзу печінки F0-F1-0,237. За допомогою ПЦР був виявлений гомозиготний генотип CC гена CYP7A1. На підставі додаткових методів обстеження хворому був встановлений діагноз: Неалкогольна жирова хвороба печінки, ступінь фіброзу F1-F2 (тест "ФіброМакс"). З урахуванням наших даних, ризик прогресування фіброзу печінки за 3 роки повинен становити 20 %. Хворому була призначена протягом 1 місяця медикаментозна терапія (гепатопротектор, препарат омега-3 поліненасичених жирних кислот) з дотриманням дієтичного харчування. Контроль був проведений через 1 місяць лікування: АЛТ - 56 Од/л, АСТ-32 Од/л, ГГТП - 67 Од/л, загальний ХС - 5,6 ммоль/л, ТГ - 3,10 ммоль/л, ЛПНЩ - 3,4 ммоль/л, тест "ФіброМакс":  $\alpha 2$ -макроглобулін - 1,8 г/л, гаптоглобін - 1,67 г/л, аполіпопротеїн А1-1,49 г/л, ГГТ - 67 Од/л, загальний білірубін - 12 ммоль/л. Згідно з формулою був встановлений ступінь фіброзу F0-0,141.

Хворий був взятий на "Д" облік, були дані рекомендації та призначено повторне контрольне обстеження через півроку. Хворий звернувся лише через 2 роки вже зі скаргами на надлишкову вагу тіла, дискомфорт в правому підребер'ї та невмотивовану загальну слабкість. Результати обстеження показали такі зміни: АЛТ - 104 Од/л, АСТ-46 Од/л, ГГТП - 202 Од/л, загальний ХС - 8,57 ммоль/л, ТГ - 3,10 ммоль/л, ЛПНЩ - 4,17 ммоль/л, тест "ФіброМакс":  $\alpha 2$ -макроглобулін - 1,9 г/л, гаптоглобін - 1,8 г/л, аполіпопротеїн А1-1,5 г/л, ГГТ - 202 Од/л, загальний білірубін - 27,6 ммоль/л. Згідно формули був встановлений ступінь фіброзу F1-F2-0,342. Отже, протягом першого року дотримання комплаєнсу у хворого було досягнуто покращення структурно-функціональних показників печінки. Але, протягом наступних 2-х років без дотримання комплаєнсу відбулась реалізація ризику прогресування фіброзних змін в печінці.

Перевага даного способу прогнозування фіброзних змін в печінці у хворих з НАЖХП у порівнянні найближчим аналогом є можливість попередити генетично детермінованого розвитку дисліпідемій, які є предикторами розвитку НАЖХП.

Таким чином, корисна модель дозволяє оцінити ризик прогресування фіброзу печінки у хворих з НАЖХП.

Джерела інформації:

1. Nonalcoholic fatty liver disease: an overview of current insight in pathogenesis, diagnosis and treatment / Tim CMA Schreuder, Bart J Verwer, Carin MJ van Nieuwkerk et al. - World Journal of Gastroenterology, 2008. - Vol. 14 (16). - P. 2474-2486.

2. De Castro-Oros I., Pampin S., Cofan M. et. al. Promoter variant-204A>C of the cholesterol 7alpha-hydroxylase gene: association with response to plant sterols in humans and increased transcriptional activity in transfected HepG2 cells. - Clin. Nutr., 2011. - Vol.30. - P. 239-246.

5

## ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування фіброзних змін в печінці у хворих з неалкогольною жирковою хворобою печінки шляхом визначення ризиків прогнозування фіброзу печінки на підставі дослідження її функціонального стану та з урахуванням поліморфізму генів, який **відрізняється** тим, що додатково хворому призначають тест "ФіброМакс" з визначенням показників:  $\alpha$ 2-макроглобулін, гаптоглобін, аполіпопротеїн А1, гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТП), загальний білірубін, а при урахуванні поліморфізму генів визначають поліморфні варіанти -204A>C (rs 3808607) гена СYP7A1 і при генотипах AA та CC прогнозують у хворого появу фіброзних змін в печінці (протягом 3-х років), а саме при гомозиготному варіанті AA гена СYP7A1 стверджують о ризиках прогресування фіброзу печінки (у відсотках): для ступеня F0-F1 - 14,7 %, для ступеня F1 - 17,3 %, для ступеня F1-F2 - 7,3 %, для ступеня F2 - 2 %, тоді як при гомозиготному варіанті CC гена СYP7A1 стверджують о ризиках прогресування фіброзу печінки (у відсотках): для ступеня F0-F1 - 13,3 %, для ступеня F1 - 13,3 %, для ступеня F1-F2 - 20 %, для ступеня F2 - 23,3 %, для ступеня F3 - 3,3 %.

20

---

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

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