



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **114771** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)
A61B 5/00
A61B 8/00
A61B 10/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: а 2016 08655	(72) Винахідник(и): Лебець Ірина Степанівна (UA), Шевченко Наталія Станіславівна (UA), Зайцева Євгенія Миколаївна (UA), Панько Наталія Олександрівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 08.08.2016	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 27.03.2017	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.03.2017, Бюл.№ 6	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ", пр. Ювілейний, 52-а, м. Харків, 61153 (UA)

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ВАРІАНТІВ ДОВГОТРИВАЛОГО ПЕРЕБІГУ ЮВЕНІЛЬНОГО АРТРИТУ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування варіантів довготривалого перебігу ювенільного артриту включає визначення клініко-лабораторних показників. Після чого у пацієнтів з ЮРА на першому році проводять обстеження і визначають наступні параметри: вік початку захворювання у місяцях (X1), кількість уражених суглобів у дебюті захворювання (X2), тривалість ранкової скрутості у хвиликах (X3), рентгенологічна стадія хвороби на момент діагностування хвороби (X4), максимальне значення ШЗЕ у мм/хв (X5), СРП у г/л (X6), наявність ревматоїдного фактора (немає - 1, є - 2) (X7), строк призначення метотрексату від появи перших ознак захворювання у місяцях (X8), його ефективність (є - 1, немає - 2) (X9), потім обчислюють прогноз характеру довготривалого перебігу ЮРА (понад десяти років) за наступною формулою: кількість балів = $5,95 + 0,02 \times X1 - 0,08 \times X2 + 0,01 \times X3 + 0,48 \times X4 - 0,03 \times X5 + 0,01 \times X6 - 2,00 \times X7 + 0,01 \times X8 - 0,23 \times X9$ ($p < 0,04$) і визначають варіанти багаторічного перебігу ЮРА: ремісія (до 2 балів), стабілізація патологічного процесу (від 2 до 3 балів) - як сприятливі, а повторні загострення патологічного процесу без прогресування деструктивних змін у суглобах (від 3 до 4 балів), прогресування хвороби із збільшенням рентгенологічних змін у суглобах, що характеризують їх деструкцію (понад 4 балів) - як несприятливі.

UA 114771 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до педіатрії, і може бути використаний для прогнозування характеру довготривалого перебігу ювенільного ревматоїдного артриту (ЮРА) (понад десяти років).

ЮРА належить до таких патологічних станів, що потребують багаторічного вживання базисних протизапальних та імуносупресивних медикаментозних засобів. Саме характер перебігу захворювання має важливе значення для визначення оптимального вибору схеми лікування, починаючи з перших етапів розвитку ЮРА, коли існує терапевтичне "вікно можливостей" для попередження подальшого прогресування і деструкції уражених суглобів. Уніфіковані схеми лікування, які існують сьогодні, не завжди дозволяють в повній мірі здійснювати тривалий контроль активності ЮРА, що призводить до недостатньої ефективності терапії захворювання у віддаленні строки. Оскільки при ЮРА мають місце різні клінічні прояви та окремі варіанти перебігу патологічного процесу, наслідки захворювання також неоднакові

Відомі маркери прогнозу агресивного перебігу ЮРА [Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения: рук. для врачей, преподавателей, научных сотрудников /под. ред. А.А. Баранова. - М.: ВЕДИ, 2007. - С. 178-180], до яких віднесено початок захворювання до 5 років, системні варіанти дебюту, олігоартритичні форми дебюту за типом серопозитивного ЮРА, швидке розповсюдження суглобового синдрому, невпинно рецидивуючий перебіг, підвищення показників активності (швидкості зсідання еритроцитів (ШЗЕ), С-реактивного протеїну (СРП), ревматоїдного фактора (РФ), зростання функціональної недостатності уражених суглобів із втратою здатності до самообслуговування). Проте зазначені маркери не можна віднести до ранніх, таких, які є підставою для вибору серед різних схем базисної терапії.

Відомий спосіб прогнозування ризику формування рефрактерного перебігу ЮРА [Спосіб раннього прогнозування ризику формування рефрактерного перебігу ювенільного ревматоїдного артриту, Бойко Ярина Євгенівна, Чернишов Віктор Павлович, Омельченко Людмила Іванівна, патент UA 97680, 2015], який включає вимір біомаркерів, а також варіанти перебігу (системний, поліартрит, олігоартрит, ентезит-артрит), активність захворювання (три ступеня), кількість несприятливих факторів в дебюті, показники цитокінового профілю (IL-6, sCD25). Однак даний спосіб не враховує тривалість перебігу ЮРА на тлі отриманої терапії, використовує узагальнені показники активності хвороби, оперує складними і високо кошовними маркерами розвитку ЮРА (IL-6, sCD25).

Визначення характеру перебігу ревматоїдного артриту можливо здійснювати за допомогою попереднього тестування з визначенням в плазмі крові рівня антитіл до циклічного цитрульованого пептиду [Спосіб прогнозування ефективності лікування ревматоїдного артриту традиційними лікарськими засобами, Лисенко Григорій Іванович, Хіміон Людмила Вікторівна, Крикливий Ігор Васильович, патент UA 45303, 2009]. Однак даний спосіб розроблено для визначення ефективності лікування у дорослих хворих на ревматоїдний артрит, та, відповідно не враховує особливостей появи зазначених імунологічних маркерів при ЮРА у дітей, а також не дає уявлень про довготривалий ефект лікування.

Найближчим аналогом до запропонованої моделі є спосіб прогнозування перебігу ЮРА [Спосіб прогнозування перебігу ювенільного ревматоїдного артриту, Онищенко Оксана Юріївна, Омельченко Людмила Іванівна, Дудка Ірина Віталіївна, патент 43536 UA, 2001], який передбачає використання показників: ×1 - ранній вік початку захворювання (0-6 років), ×2 - розвиток поліартритичного суглобового синдрому за перші 6-8 місяців хвороби, ×3 - спадковість, обтяжена ревматичними захворюваннями, ×4 - ступінь активності захворювання в дебюті хвороби, ×8 - поліартритичний синдром у дебюті, ×9 - ураження хребта у дебюті, ×11 – розвиток функціональної недостатності за 6-8 місяців хвороби, ×12 - локальний остеопороз до 6-8 місяців хвороби, ×5 – стійко підвищені показники швидкості осідання еритроцитів, ×6 - С-реактивного білка, ×7 - альфа-2-глобуліну на фоні лікування, що дає змогу прогнозувати перебіг ревматоїдного артриту у дітей на ранньому етапі. Сума оцінок факторів ризику свідчить про швидко прогресуючий або повільно прогресуючий перебіг ЮРА. Однак даний спосіб не враховує тривалість перебігу захворювання, а також особливості терапії у окремого хворого - строки її призначення та ефективність.

В основу корисної моделі поставлена задача визначити ступінь ризику несприятливого перебігу ЮРА тривалістю понад десяти років. Поставлена задача вирішується за рахунок вибору чітких клінічних критеріїв, які можуть бути діагностовані на першому році захворювання при рутинному клініко-лабораторному обстеженні хворих дітей.

Для встановлення віддалених наслідків (стан пацієнтів через зазначений відрізок часу від дебюту захворювання, який становить не менше 10 років) та прогнозу перебігу ЮРА проводять обстеження хворих на ЮРА дітей із визначенням клініко-лабораторних показників захворювання

з подальшим використанням регресійної моделі, яка створена за допомогою статистичного методу множинного покрокового регресійного аналізу.

Спосіб виконують наступним чином.

У процесі обстеження пацієнтів із ЮРА на першому році визначають наступні параметри: вік початку захворювання у місяцях (X_1), кількість уражених суглобів у дебюті захворювання (X_2), тривалість ранкової скутості у хвилини (X_3), рентгенологічна стадія хвороби на момент діагностування хвороби (X_4), максимальне значення ШЗЕ у мм/хв (X_5), СРП у г/л (X_6), наявність ревматоїдного фактора (немає - 1, є - 2) (X_7), строк призначення метотрексату від появи перших ознак захворювання у місяцях (X_8), його ефективність (є - 1, немає - 2) (X_9). Потім обчислюють прогноз характеру довготривалого перебігу ЮРА (понад десяти років) за наступною формулою: кількість балів = $5,95 + 0,02 \times X_1 - 0,08 \times X_2 + 0,01 \times X_3 + 0,48 \times X_4 - 0,03 \times X_5 + 0,01 \times X_6 - 2,00 \times X_7 + 0,01 \times X_8 - 0,23 \times X_9$ ($p < 0,04$).

Визначають варіанти віддалених наслідків ЮРА у дітей, що отримують базисну терапію: ремісія (до 2 балів), стабілізація патологічного процесу (від 2 до 3 балів), повторні загострення патологічного процесу без прогресування деструктивних змін у суглобах (від 3 до 4 балів), прогресування хвороби із збільшенням рентгенологічних змін у суглобах (рентгенологічної стадії хвороби), що характеризують їх деструкцію (понад 4 балів). Перші два варіанти слід розцінювати як сприятливий, третій і четвертий – як несприятливий перебіг ЮРА.

Інформативність моделі - 86,2 %, чутливість - 76,9 %, специфічність - 75 %.

Запропонований метод дозволяє здійснювати віддалений прогноз перебігу ЮРА на початкових стадіях хвороби з визначенням відносно сприятливих та несприятливих варіантів для своєчасного вибору відповідних схем базисної терапії та внесення корективів до них.

Приклад 1. Хворий І., 13 років (історія хвороби № 1872 від 2006 року) був прийнятий у відділення кардіоревматології інституту із скаргами на блідість та гіперчутливість шкіряних покривів, припухлість і дефігурацію дрібних суглобів кистей, стоп, променево-зап'ясткових, гомілково-ступневих та колінних суглобів, підвищення температури тіла, ранкову скутість до трьох годин. З анамнезу відомо, що тривалість хвороби сягала один місяць, анамнез життя не обтяжений. При обстеженні виявлено: рентгенологічна стадія хвороби на момент діагностування хвороби становила 1 ступінь, максимальне значення ШЗЕ=64 мм/хв, СРП=48 г/л, відсутність ревматоїдного фактора. Було встановлено діагноз: ювенільний ревматоїдний артрит, поліартрикулярний, РФ від'ємний, швидко прогресуючий перебіг, активність 3 ступеня, рентгенологічна 1 стадія, порушення функції суглобів 1-2 ступеня. З моменту постановки діагнозу був призначений метотрексат, однак визначена його неефективність, що стало підставою для призначення глюкокортикоїдів.

Прогноз перебігу (кількість балів) дорівнює: $5,95 + 0,02 \times 108 - 0,08 \times 10 + 0,01 \times 180 + 0,48 \times 2 - 0,03 \times 64 + 0,01 \times 48 - 2,00 \times 1 + 0,01 \times 1 - 0,23 \times 2 = 6,64$, що свідчить про високу ймовірність подальшого прогресування хвороби, незважаючи на встановлення діагнозу на першому місяці хвороби і вчасне призначення базисної терапії.

Приклад 2. Хвора А., 13 років (історія хвороби № 1761 від 2008 року) була прийнята у відділення кардіоревматології інституту із скаргами на блідість шкіряних покривів, порушення постави за рахунок больового синдрому в ступенях, припухлість і дефігурацію дрібних суглобів стоп, променево-зап'ясткових суглобах, артралгії колінних суглобів, у правому плечовому суглобі, шийному відділі хребта, ранкову скутість до 15 хвилин. З анамнезу відомо, що тривалість хвороби сягала два роки, анамнез життя не обтяжений. Дівчина займалась цирковим мистецтвом. При обстеженні виявлено: рентгенологічна стадія хвороби на момент діагностування хвороби становила 2 ступінь, максимальне значення ШЗЕ=51 мм/хв, СРП=24 г/л, присутність ревматоїдного фактору. Було встановлено діагноз: ювенільний ревматоїдний артрит, поліартрикулярний, РФ позитивний, повільно-прогресуючий перебіг, активність 3 ступеня, рентгенологічна 2 стадія, порушення функції суглобів 1 ступеня. З моменту постановки діагнозу був призначений метотрексат, однак це відбулось після двох років тривалості хвороби, визначена його ефективність, що стало підставою для призначення монотерапії метотрексатом у даної пацієнтки.

Прогноз перебігу (кількість балів) дорівнює: $5,95 + 0,02 \times 132 - 0,08 \times 8 + 0,01 \times 15 + 0,48 \times 2 - 0,03 \times 51 + 0,01 \times 24 - 2,00 \times 2 + 0,01 \times 24 - 0,23 \times 1 = 3,78$, що свідчить про високу ймовірність повторних рецидивів хвороби, але без швидкого прогресування деструктивних змін у суглобах, незважаючи на наявність прогностично несприятливих ознак, але із гарною відповіддю на призначену терапію. В подальшому показано тривале лікування, можливість знизити дозу або відмінити базисні засоби дуже низька.

Приклад 3. Хвора С., 6 років (історія хвороби № 2691 від 2006 року) була прийнята у відділення кардіоревматології інституту із скаргами на припухлість і дефігурацію колінних

суглобів, обмеження рухів у тазостегновому суглобі, підвищення температури тіла. З анамнезу відомо, що тривалість хвороби сягала два роки, протягом яких було відмічено ураження одного тазостегнового суглоба. Дівчинка отримувала лікування з приводу туберкульозної етіології артриту, яка в подальшому не знайшла підтвердження. Анамнез життя не обтяжений. При обстеженні виявлено: рентгенологічні ознаки хвороби на момент діагностування хвороби були відсутні, максимальне значення ШЗЕ=57 мм/хв, СРП - негативний, РФ - від'ємний. Було встановлено діагноз: ювенільний ревматоїдний артрит, олігоартикулярний, РФ від'ємний, повільно прогресуючий перебіг, активність 3 ступеня, рентгенологічна 0 стадія, порушення функції суглобів 1 ступеня. З моменту постановки діагнозу був призначений метотрексат, визначена його ефективність.

Прогноз перебігу (кількість балів) дорівнює: $5,95+0,02 \times 24-0,08 \times 3+0,01 \times 0+0,48 \times 0-0,03 \times 57+0,01 \times 0-2,00 \times 1+0,01 \times 24-0,23 \times 1=2,49$, що свідчить про високу ймовірність стабілізації хвороби протягом тривалого часу, незважаючи на встановлення діагнозу у пізні строки і невчасне призначення базисної терапії. В подальшому можливо використовувати більш низькі дози базисних засобів і спробувати відмінити терапію на деякий час.

Приклад 4. Хворий А., 8 років (історія хвороби № 1950 від 2006 року) був прийнятий у відділення кардіоревматології інституту із скаргами на припухлість і дефігурацію колінних суглобів, підвищення температури тіла, ранкова скутість була відсутня. З анамнезу відомо, що хлопчик хворіє з 2,5 років, коли було відмічено перші прояви хвороби: ураження колінних суглобів, значні прояви порушення загального стану, інтоксикація, лихоманка, блідість та гіперчутливість шкіряних покривів. Діагноз ЮРА був встановлений на першому місяці захворювання, що послужило підставою для призначення базисного препарату метотрексату. Анамнез життя не обтяжений. При обстеженні виявлено: рентгенологічна стадія хвороби на момент діагностування хвороби становила 1 ступінь, максимальне значення ШЗЕ=25 мм/хв, СРП=12 г/л, присутність ревматоїдного фактору. Було встановлено діагноз: ювенільний ревматоїдний артрит, олігоартикулярний, РФ позитивний, повільно прогресуючий перебіг, активність 3 ступеня, рентгенологічна 1 стадія, порушення функції суглобів 1 ступеня.

В подальшому було відзначено високу ефективність призначеної терапії.

Прогноз перебігу (кількість балів) дорівнює: $5,95+0,02 \times 30-0,08 \times 2+0,01 \times 0+0,48 \times 1-0,03 \times 25+0,01 \times 12-2,00 \times 2+0,01 \times 1-0,23 \times 2=1,79$, що свідчить про високу ймовірність досягнення ремісії хвороби, незважаючи на тяжкість загального стану пацієнта, позитивність за РФ. В подальшому можливо за умов зберігання ремісії протягом двох років відмінити прийом базисної терапії, що сприятиме покращанню якості життя даної дитини.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування варіантів довготривалого перебігу ювенільного артриту, який здійснюють шляхом визначення клініко-лабораторних показників, який **відрізняється** тим, що спочатку у пацієнтів з ЮРА на першому році проводять обстеження і визначають наступні параметри: вік початку захворювання у місяцях (X1), кількість уражених суглобів у дебюті захворювання (X2), тривалість ранкової скутості у хвилинах (X3), рентгенологічна стадія хвороби на момент діагностування хвороби (X4), максимальне значення ШЗЕ у мм/хв (X5), СРП у г/л (X6), наявність ревматоїдного фактора (немає - 1, є - 2) (X7), строк призначення метотрексату від появи перших ознак захворювання у місяцях (X8), його ефективність (є - 1, немає - 2) (X9), потім обчислюють прогноз характеру довготривалого перебігу ЮРА (понад десяти років) за наступною формулою: кількість балів = $5,95+0,02 \times X1-0,08 \times X2+0,01 \times X3+0,48 \times X4-0,03 \times X5+0,01 \times X6-2,00 \times X7+0,01 \times X8-0,23 \times X9$ ($p < 0,04$) і визначають варіанти багаторічного перебігу ЮРА: ремісія (до 2 балів), стабілізація патологічного процесу (від 2 до 3 балів) - як сприятливі, а повторні загострення патологічного процесу без прогресування деструктивних змін у суглобах (від 3 до 4 балів), прогресування хвороби із збільшенням рентгенологічних змін у суглобах, що характеризують їх деструкцію (понад 4 балів) - як несприятливі.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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