



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **93022** (13) **U**  
(51) МПК (2014.01)  
**A61B 10/00**

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2014 04637</b>	(72) Винахідник(и): <b>Яременко Олег Борисович (UA), Микитенко Галина Михайлівна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>30.04.2014</b>	(73) Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.09.2014</b>	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.09.2014, Бюл.№ 17</b>	

## (54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ШВИДКОСТІ РЕНТГЕНОЛОГІЧНОГО ПРОГРЕСУВАННЯ РАНЬОГО РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

### (57) Реферат:

Спосіб прогнозування швидкості рентгенологічного прогресування раннього ревматоїдного артриту шляхом визначення незалежних чинників, що впливають на швидкість суглобової деструкції у хворих на ранній ревматоїдний артрит, причому додатково визначають ступінь значущості виявлених детермінант прогресування ревматоїдного артриту та розраховують очікувані величини загального рентгенологічного рахунку у конкретного хворого через 2 роки стандартної базисної.

UA 93022 U



Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме ревматології, і може бути використана для оптимізації лікування раннього ревматоїдного артриту шляхом визначення очікуваної швидкості його рентгенологічного прогресування.

Ревматоїдний артрит є системним захворюванням сполучної тканини, що характеризується хронічним імунізопальним ураженням переважно дрібних суглобів кистей та стоп [4]. Чисельні роботи вітчизняних та зарубіжних дослідників продемонстрували, що перші роки (і навіть місяці) з моменту дебюту ревматоїдного артриту є вирішальними з погляду прогресування патологічного процесу та прогнозування його віддалених наслідків [1, 6]. Максимально раннє призначення адекватної базисної терапії суттєво покращує прогноз хвороби [5, 7].

Індивідуалізований підхід до вибору певного базисного препарату чи їх комбінації враховує варіант перебігу ревматоїдного артриту. Так, у 10-14 % пацієнтів перебіг захворювання характеризується відносно легким ураженням суглобів із подальшим швидким зворотним розвитком, що легко піддається лікуванню нестероїдними протизапальними препаратами і характеризується тривалою відсутністю специфічних рентгенологічних змін [3]. У іншій категорії хворих, навпаки, незворотні деструктивні зміни суглобів візуалізуються вже через 6-12 місяців від дебюту ревматоїдного артриту.

Все це вимагає пошуку прогностичних факторів прогресування ревматоїдного артриту з метою визначення групи ризику швидкого розвитку суглобової деструкції і формування індивідуального підходу до базисної терапії цієї категорії хворих.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, вибраним як прототип, є прогнозування перебігу раннього ревматоїдного артриту шляхом визначення переліку прогностично значущих факторів прогресування [2].

Згідно з прототипом, до прогностичних факторів рентгенологічного прогресування раннього ревматоїдного артриту належать наявність ерозій на рентгенограмі в ранній стадії (до 2 років), жіноча стать, титр ревматоїдного фактора (РФ) >1:40 в дебюті, артрит 3 великих суглобів і більше, пізній початок базисної терапії (через >12 міс. після появи перших ознак артриту).

Задача корисної моделі, що заявляється, полягає у визначенні не лише переліку маркерів несприятливого прогнозу раннього ревматоїдного артриту, але й кількісної оцінки їх значущості та розробці формули для розрахунку очікуваної величини загального рентгенологічного рахунку у конкретного хворого через 2 роки стандартної базисної терапії.

Технічним результатом є покращення прогнозування швидкості рентгенологічного прогресування раннього ревматоїдного артриту і, відповідно, оптимізація диференційованого підходу до лікування хворих з раннім ревматоїдним артритом.

Про інші способи передбачення швидкості суглобової деструкції у хворих з раннім ревматоїдним артритом в літературі не повідомляється.

Для вирішення поставленої задачі нами було обстежено 144 хворих з раннім ревматоїдним артритом (з тривалістю хвороби до 2 років), які як базисне лікування отримували один з чотирьох можливих варіантів базисної терапії: метотрексат (МТ) в дозі 15-20 мг/тиж., лефлуномід (ЛФ) у навантажувальній дозі 100 мг/добу 3 дні поспіль і в подальшому у підтримуючій дозі 10-20 мг/добу, сульфасалазин (СС) в дозі 2 г/добу чи комбіновану базисну терапію (КБТ) (серед яких найбільшу частку складала базисна терапія МТ у поєднанні з делягілом або плаквенілом (Дел/Пл) чи з СС, рідше призначались ЛФ з МТ, ЛФ з СС, ЛФ з Дел/Пл та СС з Дел/Пл). Всі хворі були всебічно (клінічно, лабораторно, рентгенологічно) обстежені, включаючи визначення рахунку болючих і набряклих суглобів, рівнів швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивного білка (СРБ) в крові, наявності та титру РФ та антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (анти-ЦЦП), розрахунок індексу активності хвороби (DAS28), аналіз рентгенограм кистей і стоп з обчисленням рентгенологічного рахунку (рахунку ерозій, звуження суглобових щілин, загального рахунку) за модифікованою шкалою Шарпа - ван дер Хейде [8] (табл.).

Таблиця

Вихідна клініко-демографічна, лабораторна та рентгенологічна характеристика хворих на ранній РА, які протягом 2 років отримували один з варіантів БТ

Показники	Групи хворих залежно від призначеної БТ			
	МТ (n=54)	ЛФ (n=46)	СС (n=22)	КБТ (n=22)
Жінки, %	81,5	86,9	72,7	72,7
Чоловіки, %	18,5	13,1	27,3	27,3
Вік, роки (M±m)	50,2±1,16	47,0±2,0	50,3±2,92	52,0±1,86
Тривалість РА, міс. (M±m)	8,60±1,06	11,5±1,06	10,1±1,65	12,1±1,47
Серопозитивні за РФ, %	57,4	58,7	63,6	63,6
Серопозитивні за анти-ЦЦП, %	70,4	71,7	72,7	68,2
DAS28 (M±m)	6,36±0,14	6,19±0,16	6,02±0,86	6,31±0,20
Наявність системних проявів, %	42,6	45,6	50,0	45,4
Рахунок ерозій, бали	0,72±0,27	0,56±0,23	1,0±0,58	1,52±0,45
Рахунок звужень щілин, бали	18,1±1,53	15,1±1,61	18,9±2,17	22,1±2,19
Загальний рентгенологічний рахунок, бали	18,8±1,59	15,7±1,67	19,9±2,35	23,6±2,27
Рівень СРБ, мг/л (M±m)	211,3±30,4	149,7±16,2	204,9±39,7	206,7±38,5
ГК перорально, %	87,1	84,7	86,4	86,4
Середня початкова доза ГК, мг/добу (M±m)	15,7±1,12	15,7±0,85	15,1±2,80	15,5±2,0

Примітка. ГК - глюкокортикоїди.

Через 2 роки лікування знову було проведено рентгенографію кистей і стоп і здійснено кількісний аналіз рентгенологічних змін за тією ж методикою, що і на початку лікування. З метою визначення факторів, які справляють незалежний вплив на рентгенологічне прогресування ревматоїдного артриту (зміни /різниця через 2 роки порівняно з початковими/ рентгенологічного рахунку ураження суглобів за модифікованою шкалою Шарпа - ван дер Хейде), проведено множинний лінійний регресійний аналіз вихідних значень показників, які могли б потенційно впливати на рентгенологічне прогресування хвороби, а саме - стать, вік пацієнтів, наявність системних проявів, тривалість, активність, серологічний варіант хвороби, наявність та титр РФ і анти-ЦЦП, підвищений рівень СРБ та ШОЕ, дані рентгенографії кистей і стоп (рентгенологічні рахунки за модифікованою шкалою Шарпа-ван дер Хейде).

Згідно з отриманими нами даними, до факторів, що впливають на рентгенологічне прогресування хвороби, належать наявність анти-ЦЦП (значущість фактора (B) = 12,8, p<0,001), загальний рентгенологічний рахунок (B = 6,7, p<0,001), рахунок ерозій на вихідному етапі (B = 6,4, p<0,001), наявність РФ (B = 3,3, p<0,001) та титр СРБ (B = 0,01, p<0,05).

З урахуванням визначених незалежних детермінант рентгенологічного прогресування ревматоїдного артриту та факторів їх значущості отримано формулу для розрахунку очікуваної величини загального рентгенологічного рахунку через 2 роки спостереження:

$$ЗРР2р = 3,17 + 0,87(ЗРРвих.) + 9,82(АЦЦПнаяв.),$$

де ЗРР2р - загальний рентгенологічний рахунок за шкалою Шарпа-ван дер Хейде через 2 роки БТ,

ЗРРвих - загальний рентгенологічний рахунок за шкалою Шарпа-ван дер Хейде на вихідному етапі,

АЦЦПнаяв. - наявність (підвищені титри) анти-ЦЦП приймається за "1", відсутність - за "0".

Додаткове включення до формули інших прогностичних факторів (рахунок ерозій на вихідному етапі, наявність РФ, титр СРБ) суттєво знижувало точність прогнозування.

Отже, поставлена задача вирішується тим, що, на відміну від прототипу, де прогнозування швидкості руйнування суглобів здійснюється шляхом визначення лише переліку маркерів несприятливого прогнозу раннього ревматоїдного артриту (тобто їх необхідно враховувати, але незрозуміло, як саме впливає на рентгенологічне прогресування наявність одного, двох чи кількох чинників), згідно з корисною моделлю, додатково визначають ступінь значущості виявлених детермінант прогресування ревматоїдного артриту та запропоновано формулу для

розраховують очікувані величини загального рентгенологічного рахунку у конкретного хворого через 2 роки стандартної базисної терапії за формулою

$$ЗРР2р = 3,17 + 0,87(ЗРРвих.) + 9,82(АЦЦПнаяв.), \text{ де}$$

ЗРР2р - загальний рентгенологічний рахунок за шкалою Шарпа-ван дер Хейде через 2 роки базисної терапії,

ЗРРвих - загальний рентгенологічний рахунок за шкалою Шарпа-ван дер Хейде на вихідному етапі,

АЦЦПнаяв. - наявність (підвищені титри) анти-ЦЦП приймається за "1", відсутність - за "0".

Отримані результати дозволяють рекомендувати запропонований спосіб до впровадження в практичну медицину. Спосіб був апробований в ревматологічних відділеннях № 1 і № 2 Олександрівської клінічної лікарні м. Києва, відділенні кардіоревматології клініки кардіології ГВМКЦ "ГВКГ" м. Києва, ревматологічному відділенні Київської міської клінічної лікарні № 3, на кафедрах внутрішньої медицини № 2 і внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Джерела інформації:

1. Борткевич О.П. Особливості перебігу ранньої стадії ревматоїдного артриту за даними 12-місячного проспективного спостереження / Борткевич О.П., Білявська Ю.В. // Український ревматологічний журнал. - 2009. - № 1 (36). - С. 40-43.
2. Борткевич О.П. Прогресування локальних змін кісткової тканини суглобів у хворих на ранній ревматоїдний артрит і прогнозування його перебігу / О.П. Борткевич // Український ревматологічний журнал. - 2003. - № 3. - С. 62-68.
3. Emery P. Rheumatoid arthritis / Emery P., Suarez-Almazor M. // Clin Evidence. - 2003. - Vol. 10. - P. 1454-1476.
4. Genetic predisposition of the severity of joint destruction in rheumatoid arthritis: a population-based study / R. Knevel, G. Gröndal, T.W.J. Huizinga [et al.] // Ann. Rheum. Dis. - 2012. - Vol. 71. - P.707-709.
5. Raza K. The Michael Mason prize: early rheumatoid arthritis-the window narrows / K. Raza // Rheumatology (Oxford). - 2010. - Vol. 49. - P. 406-10.
6. The course of radiographic damage during the first six years of rheumatoid arthritis / H.M. Hulsmans, J.W. Jacobs, D.M. van der Heijde [et al.] // Arthritis Rheum. - 2000. - Vol. 43. - P. 1927-1940.
7. Timing the therapeutic window of opportunity in early rheumatoid arthritis: proposal for definitions of disease duration in clinical trials / K. Raza, T.P. Saber, T.K. Kvien [et al.] // Ann. Rheum. Dis. - 2012. - Vol. 71. - P. 1921-1923.
8. van der Heijde D.M. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method / D.M. van der Heijde // J. Rheumatol. - 2000. - Vol. 27(1). - P. 261-263.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування швидкості рентгенологічного прогресування раннього ревматоїдного артриту шляхом визначення незалежних чинників, що впливають на швидкість суглобової деструкції у хворих на ранній ревматоїдний артрит, який **відрізняється** тим, що додатково визначають ступінь значущості виявлених детермінант прогресування ревматоїдного артриту та розраховують очікувані величини загального рентгенологічного рахунку у конкретного хворого через 2 роки стандартної базисної терапії за формулою

$$ЗРР2р = 3,17 + 0,87(ЗРРвих.) + 9,82(АЦЦПнаяв.), \text{ де}$$

ЗРР2р - загальний рентгенологічний рахунок за шкалою Шарпа-ван дер Хейде через 2 роки базисної терапії,

ЗРРвих - загальний рентгенологічний рахунок за шкалою Шарпа-ван дер Хейде на вихідному етапі,

АЦЦПнаяв. - наявність (підвищені титри) анти-ЦЦП приймається за "1", відсутність - за "0".

---

Комп'ютерна верстка М. Мацело

---

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

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