



МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 116869

(13) U

(51) МПК

G01N 33/50 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 12366**

(22) Дата подання заявки: **05.12.2016**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **12.06.2017**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **12.06.2017, Бюл.№ 11**

(72) Винахідник(и):

**Заїчко Катерина Олександрівна (UA),
Станіславчук Микола Адамович (UA),
Заїчко Наталія Валентинівна (UA)**

(73) Власник(и):

**НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ
РЕАБІЛІТАЦІЇ ІНВАЛІДІВ (НАВЧАЛЬНО-
НАУКОВО-ЛІКУВАЛЬНИЙ КОМПЛЕКС)
ВІННИЦЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО
МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ ІМ. М.І.
ПИРОГОВА,
Хмельницьке шосе, 104, м. Вінниця, 21100
(UA)**

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ ЗА КОМОРБІДНОСТІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування перебігу ревматоїдного артриту за коморбідності з артеріальною гіпертензією включає стандартне клініко-лабораторне дослідження. Додатково в крові хворого проводять визначення мононуклеотидного поліморфізму промотору гена ендотеліальної синтази оксиду азоту NOS3 T-786C методом полімеразно-ланцюгової реакції. При виявленні генотипу 786CC прогнозують тяжкий перебіг захворювання із швидким прогресуванням ураження суглобів, а при виявленні генотипу TT786 - легкий перебіг захворювання.

UA 116869 U

Спосіб прогнозування перебігу ревматоїдного артриту за коморбідності з артеріальною гіпертензією належить до медицини, зокрема до ревматології та клініки внутрішніх хвороб, і може бути використаний для оцінки прогнозу тяжкості перебігу ревматоїдного артриту (РА), асоційованого з артеріальною гіпертензією.

Способи прогнозування перебігу РА відомі. До них належить спосіб [Патент України на корисну модель № 57714. Спосіб прогнозування перебігу ревматоїдного артриту / Кузьміна Г.П., Маркова О.Я., 10.03.2011, бюл. № 5], суть якого полягає в проведенні біохімічного та імунологічного дослідження сироватки крові з визначенням прогностичних маркерів (ІЛ-6, анти-MCV, феритину), розрахунком прогностичного коефіцієнта та прогнозування наявності цитокін-медіованого анемічного синдрому. Недоліком даного способу є те, що він не призначений для застосування у хворих із серонегативним варіантом РА та не враховує наявність генетичних чинників, які можуть модифікувати перебіг захворювання.

Найбільш близьким до способу, що пропонується, є спосіб [Патент України на винахід № 107840. Спосіб діагностики тяжкості перебігу ювенільного ревматоїдного артриту / Бережний В.В., Романкевич І.В., 25.07.2014, бюл. № 14], суть якого полягає у визначенні мононуклеотидного поліморфізму гена ферменту 5,10-метилентетрагідрофолатредуктази методом полімеразної ланцюгової реакції, згідно з яким, при виявленні поліморфізму С667Т діагностують тяжкий перебіг хвороби, а при виявленні поліморфізму С667С - легкий перебіг хвороби. Недоліком даного способу є те, що він не призначений для диференційної діагностики тяжкості перебігу РА у дорослих осіб, особливо за коморбідності з артеріальною гіпертензією. В той же час, серцево-судинна коморбідність може суттєво модифікувати перебіг захворювання та зменшувати тривалість життя пацієнтів з РА [див. Яременко О.Б. Влияние коморбидности и системных проявлений ревматоидного артрита на эффективность и переносимость лечения синтетическими базисными препаратами / Яременко О.Б., Микитенко А.М. // Укр. ревм. журн. - 2015. - Т. 1, № 59. - С. 28-35].

В основу способу поставлена задача розробити спосіб прогнозування перебігу РА за коморбідності з артеріальною гіпертензією залежно від поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту NOS3 T-786C.

До теперішнього моменту визначення поліморфізму промотору гена NOS3 T-786C проводилось для прогнозування ризику артеріальної гіпертензії [див. Niu W. An updated meta-analysis of endothelial nitric oxide synthase gene: three well-characterized polymorphisms with hypertension / Niu W., Qi Y. // PLoS One. - 2011. - Vol. 6, № 9]. Нещодавно було показано, що у хворих на РА наявність генотипу - 786CC асоціюється із більшою частотою позасуглобових маніфестацій [див. Endothelial nitric oxide synthase T-786C polymorphism in rheumatoid arthritis: association with extraarticular manifestations / Brenol C.V., Chies J.A., Brenol J.C. [et al.] // Clin Rheumatol. - 2009. - Vol. 28, № 2. - P. 201-205]. Тому оцінка поліморфізму промотору гена NOS3 T-786C може підвищити ефективність прогнозування перебігу РА за коморбідності з артеріальною гіпертензією.

Виконання поставленої задачі забезпечується тим, що поряд із стандартними клініко-лабораторними дослідженнями, визначають мононуклеотидний поліморфізм промотору гена ендотеліальної синтази оксиду азоту NOS3 T786C методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) і залежно від виявленого генотипу у хворих на РА, асоційований з артеріальною гіпертензією прогнозують тяжкість перебігу захворювання.

Застосування способу. У хворого на РА беруть з вени натщесерце 5-10 мл крові в стерильні пробірки для генетичних досліджень з антикоагулянтom K₂EDTA. Визначають мононуклеотидний поліморфізм NOS3 T-786C методом ПЛР і прогнозують при виявленні генотипу 786CC - тяжкий перебіг захворювання із швидким прогресуванням ураження суглобів, а при виявленні генотипу TT786 - легкий перебіг захворювання.

Конкретний приклад застосування способу. У 65 хворих на РА, асоційований з артеріальною гіпертензією, поряд із традиційними клініко-лабораторними дослідженнями (із розрахунком інтегральних індексів активності захворювання DAS28-LHOE; DAS28-CPB; CDAI) при надходженні в стаціонар було визначено мононуклеотидний поліморфізм NOS3 T-786C методом ПЛР. Частота патологічного генотипу CC серед хворих на РА, асоційований з артеріальною гіпертензією, була достовірно вищою, ніж в загальній популяції, і становила 30,8 % проти 6,3 % (p<0,01). Серед хворих на РА, асоційований з артеріальною гіпертензією, найбільш висока активність запального процесу та найбільш виразні порушення структурно-функціонального стану суглобів виявлялись у носіїв патологічного генотипу CC: у цих осіб показники DAS28-ШОЕ, DAS28-CPB та CDAI достовірно перевищували такі у носіїв генотипів TT (на 19,8; 15,1 та 36,2 %, p<0,05) та TC (на 13,0; 13,1 та 30,1 %, p<0,05), в той час як останні між собою достовірно не відрізнялись. Серед гомозигот CC частка осіб із DAS28-ШОЕ>5,1; DAS28-

CPB>5,1 та CDAI>22 була достовірно вищою в 1,5-2,5 разу, ніж серед носіїв генотипів ТТ та ТС. Частота виявлення більш тяжкого ураження суглобів (III рентгенологічна стадія за Steinbroker) у гомозигот СС була вищою в 1,4-1,8 разу, ніж серед носіїв генотипу ТТ та ТС. Загальний стан здоров'я та фізичні функції за індексом HAQ у гомозигот СС були достовірно гіршими (на 15-30 %), ніж у гомозигот ТТ. Серед носіїв генотипу СС частка осіб з системними проявами була достовірно вищою в 2,14 та 2,26 разу, ніж серед носіїв генотипів ТТ та ТС. У носіїв генотипу СС частіше реєструвалась анемія, лімфаденопатія, ревматоїдні вузлики, ніж у носіїв генотипу ТТ. Такі дані свідчать про більш тяжкий перебіг РА, асоційованого з артеріальною гіпертензією, у гомозигот СС, ніж у гомозигот ТТ. Таким чином, запропонований спосіб є ефективним.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування перебігу ревматоїдного артриту за коморбідності з артеріальною гіпертензією, що включає стандартне клініко-лабораторне дослідження, який **відрізняється** тим, що додатково проводять в крові хворого визначення мононуклеотидного поліморфізму промотору гена ендотеліальної синтази оксиду азоту NOS3 T-786C методом полімеразно-ланцюгової реакції, і при виявленні генотипу 786CC прогнозують тяжкий перебіг захворювання із швидким прогресуванням ураження суглобів, а при виявленні генотипу ТТ786 - легкий перебіг захворювання.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

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