



УКРАЇНА

(19) UA (11) 56344 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61B 5/00
A61B 6/00
G01N 33/48
G01N 33/50

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ПРОГРЕСУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ В ПІДЛІТКІВ

1

2

(21) u201008025

(22) 29.06.2010

(24) 10.01.2011

(46) 10.01.2011, Бюл.№ 1, 2011 р.

(72) ЛЕБЕЦЬ ІРИНА СТЕПАНІВНА, ШЕВЧЕНКО
НАТАЛІЯ СТАНІСЛАВІВНА, МАТВІЄНКО ОЛЕНА
ВІТАЛІЙВНА, КАШКАЛДА ДІНА АНДРІЙВНА, НЕЛІ-
НА ІРИНА МИКОЛАЇВНА, БАГАЦЬКА НАТАЛІЯ
ВАСИЛІВНА

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ОХОРО-
НИ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ АМН УКРАЇ-
НИ"

(57) 1. Спосіб прогнозування прогресування осте-
оартрозу в підлітків шляхом визначення в дебюті
захворювання клініко-лабораторних показників,
який **відрізняється** тим, що хворого на остеоарт-

роз підлітка клінічно обстежують, а потім визнача-
ють рівень показників обміну складових матриксу
гіалінового хряща, активності протеолітичних фе-
рментів, вмісту цитокінів, імуноглобулінів, частоти
підвищення хромосомних аберацій, виділяють
найбільш інформативні клініко-лабораторні ознаки
щодо прогресування остеоартрозу, обчислюють
прогностичні коефіцієнти, за допомогою яких і
встановлюють можливість прогресування захво-
рювання.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що при
сумі прогностичних коефіцієнтів $\geq (+23)$ прогноз
щодо прогресування остеоартрозу позитивний, а
при сумі $\leq (-23)$ - негативний.

Спосіб відноситься до медицини, а саме до
педіатрії, і може бути використаний педіатрами,
дитячими кардіоревматологами, сімейними ліка-
рями для визначення серед дітей підліткового віку,
що хворіють на остеоартроз, осіб із «ризик-
ознаками» щодо прогресування остеоартрозу з
метою попередження ранньої інвалідизації пацієн-
тів.

Остеоартроз відноситься до найбільш частих
хронічних захворювань серед населення у біль-
шості країн світу, в тому числі й в Україні. За
останні роки не тільки зростає частота цієї патоло-
гії, але, й її омолодження - розвиток до 30-ти років.
Біль у суглобах, що постійно супроводжує це за-
хворювання, необхідність тривалого лікування,
нерідко зі значними фінансовими витратами, зни-
жує якість життя хворого, накладає суттєві еконо-
мічні збитки на його сім'ю, суспільство. Із остеоар-
трозом пов'язана втрата працездатності і рання
інвалідизація пацієнтів. В значній мірі зазначене
обумовлене постійним прогресуванням процесу,
який у кожному конкретному випадку має свої осо-
бливості проявів. З метою його уповільнення та

попередження ранньої інвалідизації осіб молодого
віку важливо у^найбільш ранній термін від початку
хвороби визначити наявність ознак ризику прогресу-
вання ще до появи чіткої рентгенологічної та
ультразвукової симптоматики. Це дозволить своє-
часно відкорегувати лікувальні заходи і позитивно
вплинути на темпи прогресивного процесу.

Відомий спосіб прогнозування остеоартрозу
шляхом визначення наявності аутоімунного про-
цесу, який в певній мірі впливає на перебіг захво-
рювання і на характер його прогресування. (Ана-
лог: Пат. №2280875, RU, G01N33/96. Спосіб
діагностики аутоімунного процесу в суглобах у
больных остеоартрозом [Текст] / О.Л. Кармацких [и
др.]; патентообладатель ФГУН «РНЦ «ВТО» им.
академика Г.А. Илизарова Росздрава». -
№2003106522/15; заяв. 07.03.2003; опубл.
27.07.2006).

Недоліком способу є той факт, що він не виді-
ляє конкретних прогностичних ознак прогресуван-
ня остеоартрозу.

Відомий спосіб прогнозування остеоартрозу,
який дозволяє на підставі визначення щільності

(13) U

(11) 56344

(19) UA

кістки за допомогою ультразвукового дослідження встановити стадію захворювання, що може характеризувати тривалість і глибину патологічного процесу. Але цей спосіб не дозволяє при появі перших ознак хвороби передбачити особливості перебігу захворювання, його ускладнення, у тому числі прогресування. (Аналог: Пат. 2321350, RU, A61B8/00. Спосіб ультразвукової діагностики ранніх стадій остеоартрозу тазобедренного суглоба [Текст] / Н.В. Сазонова [и др.]; патентообладатель ФГУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова Росмедтехнологий». - №2006137731/14; заяв. 25.10.2006; опубл. 10.04.2008).

Відомий спосіб прогнозування остеоартрозу, який шляхом генетичних досліджень дозволяє передбачити можливість розвитку остеоартрозу при несприятливому перебігу хвороби - тяжких ураженнях суглобів. (Аналог: Пат. 2249210, G01N33/48, C12Q1/68. Спосіб прогнозування предрасположенности к развитию и тяжести течения деформирующего остеоартроза коленного сустава у взрослых [Текст] / Н.Н. Корнилов [и др.]; патентообладатель ГУН «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена». - №2003104858/15; заяв. 17.02.2003; опубл. 27.03.2005).

Однак, слід зазначити, що остеоартроз у підлітків має свої особливості. У підлітковому віці тривалий час після дебюту процесу у хворих не відбувається розвиток тяжких змін у суглобовому апараті, хоча процес у 1/3 осіб прогресує. Важливо це передбачити при початковому призначенні лікування, щоб попередити прогресування захворювання. Спосіб таку проблему не вирішує.

Найбільш близьким за технічною суттю способом, що заявляється, є спосіб прогнозування розвитку остеоартрозу, який дозволяє визначити ступінь тяжкості змін у суглобі із урахуванням суми числових значень у балах анамнестичних, клінічних і рентгенологічних показників. При цьому ступінь тяжкості за вже існуючими у хворого параметрами використовується для оцінки якості характеру прогресування процесу. (Прототип: Пат. 2151549, RU, A61B6/00, A61B5/00. Спосіб прогнозування розвитку артроза бедренно-надколенного сустава [Текст] / С.В.Гюльназарова, А.Е. Свердлов; патентообладатель Уральский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии. - №99102070/14; заяв. 04.02.1999; опубл. 27.06.2000).

Недоліком цього способу є те, що факт прогресування остеоартрозу визначають в разі розвитку процесу, а не в його дебюті, коли клініко-рентгенологічні ознаки мінімальні, а характер прогресування хвороби розглядають з позицій вираженості змін у суглобовому апараті, що не завжди співпадає.

Задачею даної корисної моделі є створення такого способу прогнозу можливого прогресування

остеоартрозу, завдяки якому вже на початку хвороби в короткий час шляхом використання певних клініко-лабораторних показників можна було б виявити осіб, в яких, у найближчі роки можуть з'явитися симптоми хвороби.

Ця задача вирішується шляхом визначення найбільш інформативних показників щодо прогресування остеоартрозу, а саме: клінічних ознак, рівня показників обміну складових матриксу гіалінового хряща, активності протеолітичних ферментів, вмісту цитокінів, імуноглобулінів, частоти підвищення хромосомних аберацій.

Для встановлення інформативних клініко-параклінічних ознак використовують імовірний непараметричний метод статистичного дослідження, заснований на порівнянні частот (ймовірностей) розподілу ознак двох станів, виявленні диференціально-прогностичної інформативності ознак, обчисленні прогностичних коефіцієнтів (ПК). Для ранжування ознак за їх імовірністю використовують імовірну міру Кульбака: $p < 0,05$ - інформативність $> 0,25$ - відомості вважаються значущими.

При створенні алгоритму отримують три варіанти відповіді: «нормальний прогноз», «негативний прогноз», «невизначений прогноз». Загальна сума інформативності визначає одну із відповідей.

Найбільш інформативними ознаками щодо прогресування остеоартрозу (негативний прогноз) є: початок захворювання у 15-18 років, підвищена вага тіла, наявність синовіту, тривалість синовіту більш 2 тижнів, реактивний артрит в анамнезі, підвищення загальних хондротинсульфатів, урівноважених кислот, оксипроліну, ІЛ-1 β , ФНП- α .

Для «нормального прогнозу» найбільшу інформативність мають наступні показники: підвищення інгібіторів еластази, відсутність збільшеної ваги тіла, синовіту, вікові показники хондротинсульфатів, урівноважених кислот, оксипроліна, цитокінів, популяційна частота хромосомних аберацій.

Спосіб виконують таким чином: хворого на остеоартроз обстежують, проводять лабораторні дослідження, потім із всієї сукупності клініко-лабораторних ознак вибирають найбільш значущі для прогнозування прогресування захворювання.

Прогнозування прогресування хвороби засновано на сумуванні прогностичних коефіцієнтів. Приймаючи процент рівня помилок $p < 0,05$, поріг негативного прогнозу визначають (+23), позитивного прогнозу - (-23).

Пороговий коефіцієнт зі знаком (+) свідчить про негативний прогноз, а зі знаком (-) - про позитивний прогноз. Якщо в процесі додавання прогностичних коефіцієнтів кожен із порогів не досягається, то виноситься заключення: невизначена відповідь. При цьому необхідно продовжити обстеження підлітка для отримання додаткової інформації.

Таблиця

Коефіцієнти прогнозування прогресування остеоартрозу у підлітків

Ознаки	Градації	ДК	Інформативність
1	2	3	4
Підвищення загальних ХС	є	+18,45	8,15
	немає	-5,19	
Вік початку захворювання, 15-18 років	є	+16,20	3,76
	немає	-2,30	
Підвищення інгібіторів еластази	є	-1,03	1,22
	немає	+3,01	
Підвищення ІЛ-1 β	є	+7,27	1,18
	немає	-1,48	
Підвищення уронових кислот	є	+4,39	1,04
	немає	-2,14	
Підвищення ФНП- α	є	+5,23	1,02
	немає	-1,76	
Підвищена вага тіла	є	+12,22	1,02
	немає	-0,75	
Синовіт	є	+6,02	0,66
	немає	-0,97	
Тривалість загострення ОА	є	+6,09	0,65
	немає	-0,89	
Реактивний артрит в анамнезі	є	+3,47	0,65
	немає	-1,44	
Підвищення екскреції оксипроліну	є	+3,42	0,52
	немає	-1,35	

Приклад 1

Хворий С, 16 років (історія хвороби №1533) був госпіталізований у відділення кардіоревматології зі скаргами на періодичні артралгії в колінних суглобах, набряклість їх, метеозалежність болювого синдрому.

Із анамнезу хвороби: тривалість хвороби біля 3 років. В анамнезі перенесений реактивний артрит. Тривалість синовіту, на даний час, більше 2 тижнів.

Із анамнезу життя: народився від нормальних вагітності та пологів. Вага тіла при народженні 2.700. Зростав і розвивався відповідно віку. Спадковість щодо ревматичних захворювань не обтяжена.

Об'єктивно: середнього зросту, підвищеної ваги тіла. Мали місце ознаки системної дисплазії сполучної тканини. Шкіряні покрови чисті, слизові оболонки блідо-рожевого кольору. В легенях везикулярне дихання. Границі відносної тупості серця в межах фізіологічної норми. Тони серця ритмічні, ясні. Живіт м'який, доступний глибокому пальпаторному дослідженню, безболісний. Печінка, селезінка не пальпуються.

Status localis: мала місце набряклість колінних суглобів, болісні відчуття при пальпаторному дослідженні. Обсяг рухів в обох суглобах не обмежений.

За даними лабораторних досліджень відмічалася незначне підвищення показників гострої фази запалення (ШЗЕ - 16мм/час, сіалові кислоти - 210, сіромукоїд - 0,380, глікопротеїни - 0,340). Методом ІФА в крові не виявлялись антитіла до інфекцій.

Показники рівня загальних хондроїтинсульфатів (0,179г/л), уронових кислот (5,8мг/добу), оксипроліну (63мг/добу) перевищували контрольні значення в 1,5 рази, а рівень ІЛ-1 β (9,1пг/мл), ФНП- α (38,4пг/мл) - в 2,5 рази. При рентгенологічному дослідженні колінних суглобів в прямій проекції виявлялося звуження суглобових щілин, загостреність та подовженість між виросткових підвищень великогомілкових кісток.

Було поставлено діагноз: вторинний остеоартроз колінних суглобів з наявністю синовіту.

Сума прогностичних коефіцієнтів за їх оцінкою дорівнювала +76,47, що дає змогу даному пацієнту прогнозувати прогресування деструктивних розладів у структурі суглобового хряща. Зазначене потребує призначення тривалого лікування, медикаментозних препаратів хондропротективної дії протягом декількох років на тлі оцінки клінічних, рентгенологічних, ультразвукових ознак хвороби.

Приклад 2

Хвора Б., 16 років (історія хвороби №1110) госпіталізована у відділення кардіоревматології зі скаргами на періодичний біль у колінних суглобах, який виникає переважно після фізичного навантаження, надвечір.

Із анамнезу хвороби: тривалість хвороби біля 3-ох років.

Із анамнезу життя: народилася від нормальних вагітності та пологів. Вага тіла при народженні 3.900. Зростала і розвивалася відповідно віку. У батьків відмічається періодичний, після фізичного навантаження, біль у суглобах, припухання їх не спостерігалось.

Об'єктивно: середнього зросту, задовільного харчування. Мають місце ознаки системної дисплазії сполучної тканини. Шкіряні покрови чисті, слизові оболонки блідо-рожевого кольору. У легенях везикулярне дихання. Границі відносної тупості серця в межах фізіологічної норми. Тони серця ритмічні, ясні. Живіт м'який, доступний глибокому пальпаторному дослідженні, безболісний. Печінка, селезінка не пальпуються.

Status localis: суглоби зовні не змінені, активні та пасивні рухи в них в повному обсязі, безболісні. Має місце «грубе» хрускотіння в колінних суглобах.

За даними лабораторних досліджень методом ІФА не визначено наявності інфекційного збудника. Показники загальних хондроїтинсульфатів (0,84г/л), уронових кислот (5,7мг/добу), оксипроліну (45мг/добу), популяційна частота хромосомних

аберацій були в межах контрольної групи. При рентгенологічному дослідженні колінних суглобів в прямій проекції виявлялося звуження суглобових щілин, загостреність та подовженість між виросткових підвищень великогомілкових кісток.

Було поставлено діагноз: вторинний остеоартроз колінних суглобів без ознак синовіту.

Сума прогностичних коефіцієнтів дорівнювала -13,32. Це дозволило визначити даному пацієнту «нормальний прогноз» щодо прогресування деструктивних змін у його суглобовому апараті. Вважаючи отриманий результат, хворому рекомендується лікування тільки циклами (1-2 рази на рік). Разом з тим, слід проводити регулярні щорічні контрольні клініко-лабораторні обстеження і обчислення суми прогностичних коефіцієнтів за ознаками. Це дозволить своєчасно виявляти зміни у характері процесу прогресування.