



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **114669**

(13) **U**

(51) МПК

**G01N 33/49** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 10517**

(22) Дата подання заявки: **17.10.2016**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **10.03.2017**

(46) Публікація відомостей **10.03.2017, Бюл.№ 5**  
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

**Яременко Олег Борисович (UA),  
Петелицька Любов Богданівна (UA)**

(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ,  
бул. Шевченка, 13, м. Київ, 01601 (UA)**

## (54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ АКТИВНОСТІ ПЕРВИННОГО СИСТЕМНОГО НЕКРОТИЗИВНОГО ВАСКУЛІТУ

### (57) Реферат:

Спосіб визначення активності первинного системного некротизивного васкуліту включає вимірювання ШОЕ крові. Крім цього, додатково визначають сироватковий рівень фактора активації В-лімфоцитів і при його рівні  $\geq 0,74$  нг/мл діагностують активний первинний системний некротизивний васкуліт.

**UA 114669 U**



Корисна модель належить до медицини, а саме ревматології, і може бути використана для оптимізації лікування у хворих на первинні системні некротизивні васкуліти (ПСНВ).

ПСНВ - гетерогенна група захворювань невідомої етіології, основним морфологічним проявом яких є запалення та некроз стінки судин, а спектр клінічних проявів залежить від типу, розміру та локалізації пошкоджених судин і тяжкості супутніх запальних змін [1]. Більшість ПСНВ має непередбачуваний рецидивний перебіг з розвитком незворотних ушкоджень органів і тканин. Відкриття антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (АНЦА) внесло істотні зміни в розуміння патогенезу ПСНВ [2], вони стали невід'ємною складовою діагностичного алгоритму [1], але значення АНЦА для визначення активності захворювання, відповіді на лікування та прогнозу ПСНВ залишається дискусійним [3, 4]. Майже у всіх хворих з активним ПСНВ відмічається підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), ступінь якого в значній частині випадків корелює з клінічною активністю васкуліту. Проте ШОЕ є неспецифічним маркером запалення і може свідчити також про наявність інфекційного процесу. Це становить особливу проблему для хворих на ПСНВ, які отримують імуносупресивну терапію, оскільки інфекції є частим побічним явищем застосування імуносупресантів, а епізоди інфекцій можуть викликати загострення ПСНВ. У хворих з локалізованими формами ПСНВ ШОЕ часто залишається в нормі, незважаючи на гістологічні і клінічні ознаки активного захворювання [5]. Типовим прикладом є субглотковий стеноз у хворих на гранулематоз з поліангіїтом (гранулематоз Вегенера). Отже, нормальні значення ШОЕ не виключають діагнозу активного васкуліту, а його підвищення може бути обумовлено супутнім інфекційним процесом. Крім того, нагальною потребою клінічної практики є визначення - чи залишається васкуліт активним на тлі протизапальної/імуносупресивної терапії та зниження ШОЕ і, відповідно, чи можна знижувати інтенсивність лікування. Терапевтична тактика у хворих з різною активністю ПСНВ відрізняється, тому пошук нових маркерів для визначення активності захворювання є актуальною клінічною проблемою. Такими критеріями можуть бути лабораторні маркери ураження судинної стінки та специфічного запалення.

Найближчим аналогом (прототипом) способу є спосіб визначення активності ПСНВ за допомогою вимірювання ШОЕ. Однак цей спосіб має недостатню інформативність для хворих на системні васкуліти (специфічність - 77 %, чутливість - 68 %) [6]. Інших лабораторних показників для визначення активності ПСНВ на поточний час не запропоновано.

В основу корисної моделі поставлена задача створення способу визначення активності ПСНВ, який додатково передбачає визначення сироваткового рівня фактора активації В-лімфоцитів, і тому більш достовірно, ніж прототип, дозволяє оцінити активність захворювання.

Технічним результатом пропонованого способу є підвищення ефективності діагностики активності ПСНВ та, як наслідок, покращення диференційованих підходів до лікування ПСНВ.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб визначення активності первинного системного некротизивного васкуліту включає вимірювання ШОЕ крові і, згідно з корисною моделлю, додатково визначають сироватковий рівень фактора активації В-лімфоцитів і при його рівні  $\geq 0,74$  нг/мл діагностують активний первинний системний некротизивний васкуліт.

Спосіб здійснюють наступним чином.

Було обстежено 48 хворих з ПСНВ (гранулематоз з поліангіїтом - 22, еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом - 9, мікроскопічний поліангіїт - 6 і вузликовий поліартеріїт - 11) з різною активністю захворювання. Діагноз певного васкуліту встановлювали за умови наявності необхідної кількості відповідних класифікаційних критеріїв ACR 1990 р. чи визначення ПСНВ згідно Міжнародної погоджувальної конференції у Chapel Hill 2012 р. [7]. Серед обстежених було 18 (37,5 %) чоловіків і 30 (62,5 %) жінок, середній вік хворих складав 49 років. Позитивними за цитоплазматичними АНЦА і перинуклеарними АНЦА були 24 і 11 хворих відповідно. Тяжкість ПСНВ оцінювали за індексом клінічної активності васкуліту - Birmingham vasculitis activity score (BVAS) [8]. Відповідно до величини BVAS всі хворі були розділені на 3 групи: низька активність або ремісія (BVAS=0-11), середня активність (BVAS=12-23) і тяжкий ПСНВ (BVAS $\geq$ 24). Згідно з пропонованим способом визначали ШОЕ по методу Вестергрена та сироватковий рівень фактора активації В-лімфоцитів (BAFF) методом імуноферментного аналізу. Результати обстеження хворих на ПСНВ з різною активністю захворювання наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Показники	BVAS=0-11 (n=12)	BVAS=12-23 (n=23)	BVAS=24-35 (n=13)
BAFF, нг/мл	0,68±0,13	0,90±0,35	0,88±0,19*
ШОЕ, мм/год.	19,7±17,8	33,3±17,4	38,0±19,5
Примітка. * p<0,05 порівняно з групою BVAS=0-11, n - кількість хворих.			

Враховуючи отримані дані, було проведено порівняльну оцінку діагностичної значущості ШОЕ та сироваткового рівня BAFF.

- 5 Для оцінки чутливості та специфічності лабораторних маркерів, а також визначення їх порогових значень використовували ROC-аналіз. За даними якого наведено ROC-криві для моделі визначення активності ПСНВ за значенням ШОЕ (Фіг. 1) та рівня BAFF (Фіг. 2). Інформативність показника оцінювали за величиною площі під кривою (AUC). Чим ближче ROC-крива до діагоналі (AUC=0,5), тим нижча діагностична цінність показника, чим далі від діагоналі (AUC ближче до 1), тим ефективніший діагностичний тест.

- 10 При застосуванні ROC-аналізу виявлено, що AUC для ШОЕ складає 0,63±0,10, а для BAFF-0,72±0,12 (табл. 2, в якій наведені характеристики ROC-аналізу), що свідчить про добру здатність BAFF диференціювати групи хворих з різною активністю ПСНВ (чутливість - 61,5 %, специфічність - 88,9 %), тоді як для ШОЕ вона була посередньою (чутливість - 85,7 %, специфічність - лише 46,4 %).

Таблиця 2

Параметри	Площа під кривою (AUC)	P	95 % довірчий інтервал	Порогове значення (діагностичний рівень)	Чутливість	Специфічність
BAFF	0,72±0,12	0,05	0,49-0,89	0,74 нг/мл	61,5 %	88,9 %
ШОЕ	0,63±0,10	0,17	0,46-0,77	25 мм/год.	85,7 %	46,4 %

- Отже, значення рівня BAFF  $\geq 0,74$  нг/мл з високою вірогідністю свідчать на користь активного ПСНВ (специфічність - 88,9 % та чутливість - 61,5 %). Рівень діагностичної значущості BAFF значно перевищує інформативність прототипу - ШОЕ за показником специфічності (46,4 %), підвищення якої і було головною задачею корисної моделі.

- Отже, з огляду на недостатньо високу інформативність (насамперед - специфічність) ШОЕ та необхідність диференційного підходу до лікування ПСНВ, з метою визначення активності захворювання доцільно визначати рівень BAFF в сироватці крові.

- 25 Спосіб був апробований в ревматологічному відділенні КМКЛ № 3 та на кафедрі внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

- Отримані результати дозволяють рекомендувати запропонований спосіб до впровадження в практичну медицину.

- 30 Джерела інформації:

1. Watts R. Vasculitis in Clinical Practice. Oxford University Press. - 2008. - P. 4-5.
2. Kallenberg C Pathogenesis of ANCA-associated vasculitides. /C. Kallenberg, E. Berg, et al. //Ann Rheum Dis. - 2011. - Vol. 70. - P. 59-63.
3. Birck R. Serial ANCA determinations for monitoring disease activity in patients with ANCA-associated vasculitis: systematic review. /R. Birck, W. Schmitt, I. Kaelsch, et al. //AmJ Kidney Dis. - 2006. - Vol. 47. - P. 15-23.
4. Lionaki S. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: The role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. /S. Lionaki, E. Blyth, S. Hogan, et al. //Arthritis Rheum. - 2012. - Vol. 64. P. - 3452-3462.
5. Mukhtyar C Clinical and biological assessment in systemic necrotizing vasculitides. C. Mukhtyar, O. Flossmann, R. Luqmani //Clin Exp Rheumatol. - 2006. - Vol. 24(41). P. - 92-99.
6. Monach P. Serum proteins reflecting inflammation, injury and repair as biomarkers of disease activity in ANCA-associated vasculitis /P. Monach, L. Warner, G. Tomasson //Ann Rheum Dis. - 2013. - Vol. 72(8). P. - 1342-1350.

7. Jennette J. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculiti-Vol. 65(1). - P. 1-11.

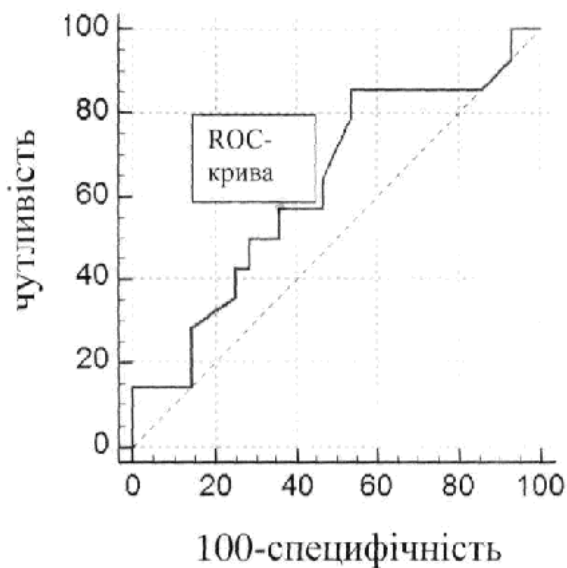
8. Mukhtyar C. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). /Mukhtyar C1, Lee R, Brown D, et al. //Ann Rheum Dis. - 2009. - Vol. 68. - P. 1827-1832.

5

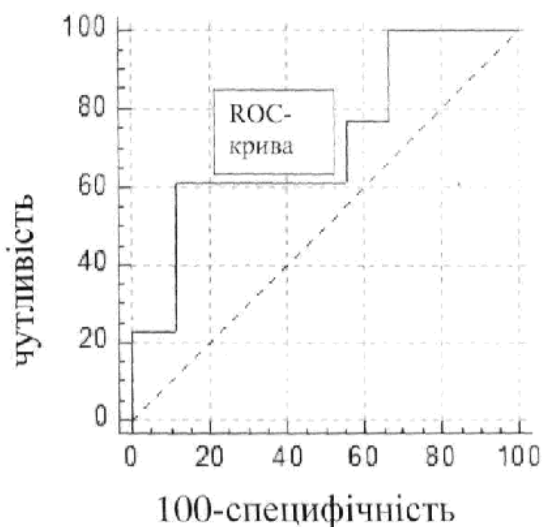
#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

10

Спосіб визначення активності первинного системного некротизивного васкуліту, що включає вимірювання ШОЕ крові, який **відрізняється** тим, що додатково визначають сироватковий рівень фактора активації В-лімфоцитів і при його рівні  $\geq 0,74$  нг/мл діагностують активний первинний системний некротизивний васкуліт.



Фіг. 1



Фіг. 2

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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