



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **93988** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61B 10/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 04636	(72) Винахідник(и): Яременко Олег Борисович (UA), Микитенко Галина Михайлівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 30.04.2014	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 27.10.2014	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.10.2014, Бюл.№ 20	

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ШВИДКОСТІ РЕНТГЕНОЛОГІЧНОГО ПРОГРЕСУВАННЯ ПІЗЬНОГО РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування швидкості рентгенологічного прогресування пізнього ревматоїдного артриту шляхом визначення переліку маркерів несприятливого прогнозу, у якому 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 93988 U

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

Ревматоїдний артрит - це хронічне запальне захворювання суглобів, що вражає близько 1 % населення земної кулі. [2].

На ранній стадії ревматоїдного артриту головну роль в патогенезі захворювання відіграє Т-клітинно-моноцито-макрофагальний механізм з цитокиновим каскадом [8], в суглобах переважають ексудативні явища. На більш пізніх стадіях ключову роль в деструкції суглобів відіграє автономний, асоційований з мутаціями синовіальних клітин, механізм ревматоїдного синовіту з перевагою проліферативних змін. Вказані патогенетичні відмінності суглобових змін на різних стадіях хвороби суттєво впливають на швидкість рентгенологічної прогресії та ефективність різних базисних препаратів.

Сучасна лікувальна парадигма передбачає встановлення діагнозу та призначення базисного лікування на етапі раннього і дуже раннього ревматоїдного артриту [5, 6]. Однак в реальній клінічній практиці раннє призначення базисної терапії лімітовано часом звернення пацієнта до ревматолога. Так, за даними недавніх досліджень, проведених в 10 європейських країнах, відсоток пацієнтів, оглянутих ревматологами протягом перших 3 місяців від появи симптомів ревматоїдного артриту, коливається в межах 8-42 %, а середня тривалість затримки своєчасного огляду пацієнта спеціалістом становить 6 місяців [4]. За спостереженнями інших авторів [3] час від початку захворювання до встановлення діагнозу коливається від 12 до 54 тижнів (в середньому 23 тижні).

Враховуючи вказані патогенетичні відмінності ревматоїдного артриту при різній його тривалості, а також нерідко пізню діагностику хвороби, актуальним є визначення потенційної швидкості деструкції суглобів у конкретного хворого не тільки на початку, а й на пізніх стадіях захворювання з метою вибору оптимальної лікувальної стратегії.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, та вибраний як прототип, є спосіб прогнозування перебігу пізнього ревматоїдного артриту шляхом визначення переліку прогностичних факторів прогресування системних змін кісткової тканини [1]. Згідно з прототипом, до прогностичних факторів рентгенологічного прогресування пізнього ревматоїдного артриту належать вік (понад 44 років), стать (жіноча), тривалість ревматоїдного артриту, кількість уражених великих суглобів (3 і більше на час дебюту ревматоїдного артриту) та загальна тривалість системної терапії глюкокортикоїдами (ГК).

Задача корисної моделі, що заявляється, полягає у визначенні не лише переліку маркерів несприятливого прогнозу пізнього ревматоїдного артриту, але й кількісної оцінки їх значущості, 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:

$$ZPP2p = -3,44 + 1,93(EP_{вих.}) + 3,81(A_{ЦЦП_{центл}}) + 22,2(CP_{Бвих.}) + 0,25(ШОЕ).$$

Технічним результатом є покращення прогнозування швидкості рентгенологічного прогресування пізнього ревматоїдного артриту і, відповідно, оптимізація диференційованого підходу до лікування пацієнтів з тривалістю хвороби понад 2 роки.

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

Для вирішення поставленої задачі нами було обстежено 192 хворих з пізнім ревматоїдним артритом (з тривалістю хвороби понад 2 років), які як базисне лікування отримували один з чотирьох можливих варіантів БТ: 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 [7] (таблиця).

Таблиця

Вихідна клініко-демографічна, лабораторна та рентгенологічна характеристика хворих на пізній ревматоїдний артрит, які протягом 2 років отримували один з варіантів базисної терапії

Показники	Групи хворих залежно від призначеної БТ			
	МТ (n=46)	ЛФ (n=49)	СС (n=33)	КБТ (n=64)
Жінки, %	84,8	89,8	90,9	87,5
Чоловіки, %	15,2	10,2	9,10	12,5
Вік, роки (M±m)	52,5±1,44	48,5±1,52	50,2±2,14	51,4±1,36
Тривалість РА, міс. (M±m)	78,5±10,1	101,6±10,4	73,1±10,3	85,5±7,65
Серопозитивні за РФ, %	58,7	63,3	63,6	68,8
Серопозитивні за анти-ЦЦП, %	69,6	71,4	75,8	76,6
DAS28 (M±m)	6,37±0,15	6,33±0,16	5,92±0,17	6,07±0,16
Наявність системних проявів, %	41,3	46,9	44,3	50,0
Рахунок ерозій, бали	12,8±2,19	14,9±1,93	9,34±2,15	9,60±1,95
Рахунок звужень щілин, бали	44,7±3,06	53,5±2,85	36,5±4,08	49,9±3,22
Загальний рентгенологічний рахунок, бали	57,6±4,46	68,5±4,15	45,9±5,18	59,3±3,65
Рівень СРБ, мг/л (M±m)	201,1±29,6	167,0±21,1	139,8±20,6	208,7±28,4
ГК перорально, %	69,6	65,3	51,5	70,3
Середня початкова доза ГК, мг/добу (M±m)	13,6±0,86	13,7±0,86	13,3±1,09	14,4±1,21

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 рахунок ерозій на вихідному етапі (значущість фактора (B)=1,93, p<0,05), рівень анти-ЦЦП (B=3,81, p<0,01), підвищений титр С-реактивного білка (СРБ) (B=22,2, p<0,01) та величина ШОЕ на вихідному етапі (B=0,25, 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:

$$ЗРР2р = -3,44 + 1,93(ЕРвих.) + 3,81(АЦЦПцентл) + 22,2(СРБвих.) + 0,25(ШОЕ),$$
 де ЗРР2р - загальний рентгенологічний рахунок за шкалою Шарпа - ван дер Хейде через 2 роки БТ,

ЕРвих. - рахунок за ерозивною шкалою Шарпа - ван дер Хейде на вихідному етапі,

АЦЦПцентл - центильний рівень анти-ЦЦП (показники у межах центильної зони до 25-го центиля приймаються за 1, від 26-го до 50-го центиля - 2, від 51-го до 75-го центиля - 3, від 76-го центиля до 100-4, нижче верхньої межі норми - 0),

СРБвих. - підвищений рівень СРБ на вихідному етапі,

ШОЕ - рівень ШОЕ на вихідному етапі.

Отже, поставлена задача вирішується тим, що, на відміну від прототипу, де прогнозування швидкості руйнування суглобів здійснюється шляхом визначення лише переліку маркерів несприятливого прогнозу пізнього ревматоїдного артриту (тобто їх необхідно враховувати, але незрозуміло, як саме впливає на рентгенологічне прогресування наявність одного, двох чи кількох чинників), згідно з корисною моделлю, визначають ступінь значущості виявлених детермінант прогресування ревматоїдного артриту та розробляють формулу для розрахунку очікуваної величини загального рентгенологічного рахунку у конкретного хворого через 2 роки стандартної базисної терапії.

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. Прогнозування прогресування системних змін в кістковій тканині і функціональної недостатності опорно-рухового апарату у хворих на ревматоїдний артрит на основі клініко-інструментального дослідження / Борткевич О.П. // Український медичний часопис - 2003. - № 6 (38) XI-XII. - С. 100-105.
2. 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.
3. Delay in presentation to primary care physicians is the main reason why patients with rheumatoid arthritis are seen late by rheumatologists / K. Kumar, E. Daley, [et al.] // Rheumatology (Oxford). - 2007. - Vol. 46. - P. 1438-1440.
4. Delays in assessment of patients with rheumatoid arthritis: variations across Europe / K. Raza, R. Stack, K. Kumar [et al.] // Ann. Rheum. Dis. - 2011. - Vol. 70. - P. 1822-1825.
5. Raza K. The Michael Mason prize: early rheumatoid arthritis-the window narrows / K. Raza // Rheumatology (Oxford). - 2010. - Vol. 49. - P. 406-10.
6. Timing the therapeutic window of opportunity in early rheumatoid arthritis: proposal for definitions of disease duration in clinical trials / K. Raza, T.P. Saber, [et al.] // Ann. Rheum. Dis. - 2012. - Vol. 71. - P. 1921-1923.
7. 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-
8. Weyand C.M. New insights into the pathogenesis of rheumatoid arthritis / C.M. Weyand // Rheumatology. - 2000. - Vol. 39 (Suppl. 1). - P. 3-8.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування швидкості рентгенологічного прогресування пізнього ревматоїдного артриту шляхом визначення лише переліку маркерів несприятливого прогнозу, 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:

$$ЗРР2р = -3,44 + 1,93(ЕРвих.) + 3,81(АЦЦПцентл) + 22,2(СРБвих.) + 0,25(ШОЕ),$$

де
 ЗРР2р - загальний рентгенологічний рахунок за шкалою Шарпа-ван дер Хейде через 2 роки базисної терапії,
 ЕРвих. - рахунок за ерозивною шкалою Шарпа - ван дер Хейде на вихідному етапі,
 АЦЦПцентл - центильний рівень анти-ЦЦП (показники у межах центильної зони до 25-го центиля приймаються за 1,
 від 26-го до 50-го центиля - 2,
 від 51-го до 75-го центиля - 3,
 від 76-го центиля до 100 - 4,
 нижче верхньої межі норми - 0),
 СРБвих. - підвищений рівень СРБ на вихідному етапі,
 ШОЕ - рівень ШОЕ на вихідному етапі.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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