



УКРАЇНА

(19) UA
(51) МПК

(11) 113024

(13) C2

A61B 8/04 (2006.01)

G01N 33/72 (2006.01)

G01N 33/92 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

- (21) Номер заявки: **a 2015 05163**
- (22) Дата подання заявки: **26.05.2015**
- (24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.11.2016**
- (41) Публікація відомостей про заявку: **10.12.2015, Бюл.№ 23**
- (46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.11.2016, Бюл.№ 22**
- (72) Винахідник(и):
**Олійник Марія Олександрівна (UA),
Журавльова Лариса Володимирівна (UA)**
- (73) Власник(и):
**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)**
- (74) Представник:
Євтушенко Тамара Григорівна

- (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
Журавлева Л. В. Дислипидемия у пациентов с сочетанным течением остеоартроза и сахарного диабета 2 типа / Журавлева Л. В., Олейник М. А. // Актуальні проблеми внутрішньої медицини – класичні уявлення і сучасні тенденції: IX південноукраїнська науково-практична конференція: тези доповідей, Одеса, 2 квітня 2014 р. - С. 110.
Березняков И. Г. Остеоартроз, артериальная гипертензия и ожирение: проблема коморбидности / Березняков И. Г., Корж И. В. // Международный медицинский журнал. – 2012. – №. 18, № 4. – С. 78-81.
Воронкова Н. Б. Влияние артериальной гипертензии и абдоминального ожирения на течение и клинические проявления деформирующего остеоартроза коленных суставов у женщин / Воронкова Н. Б., Хрусталева О. А. // Российский кардиологический журн. – 2005. – №. 3. – С. 28-32.
UA 26055 U, 27.08.2007.
Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis / X. Wang, D. Hunter, J. Xu // Osteoarthritis and Cartilage. - 2015. - Vol. 23. - P. 22-30.
Васильева Л.В. Остеоартроз и метаболический синдром - современное видение проблемы / Л.В. Васильева, Д.И. Лахин // Вестник новых медицинских технологий.-2012. - Т. XIX, № 4. - С. 40-43.
Головач И.Ю. Остеоартрит: фундаментальные и прикладные аспекты этиопатогенеза заболевания. Ничего не стоит на месте // Украинский ревматологический журнал. - 2014. - № 2(56). - С. 4-11.
Галушко Е.А. Остеоартроз в амбулаторной практике / Е.А. Галушко, Ш.Ф. Эрдес, Л.И. Алексеева // Современная ревматология. - 2012. - №4. - С. 66-70.
Свиницкий А. С. Клинико-функциональные особенности сочетанного течения остеоартроза, артериальной гипертензии и ожирения / Свиницкий А. С., Мороз А. В. // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. – №. 2 (46). - С. 81-84.
Башкова И. Б. Связь избыточной массы тела и сопутствующих метаболических нарушений с особенностями течения первичного остеоартроза / Башкова И. Б., Кичигин В. А., Мадянов И. В., Мисько К. В., Семакина С. М. // Вестник Чувашского университета. – 2011. – №. 3. - С. 269-276.

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ВИРАЗНОСТІ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ З ОСТЕОАРТРОЗОМ ТА МЕТАБОЛІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ

(57) Реферат:

Винахід стосується медицини, а саме внутрішніх хвороб, і може бути використаним для оцінки виразності больового синдрому, у хворих з остеоартрозом та метаболічними порушеннями, який включає попередню діагностику індексу маси тіла (ІМТ) та рівня глікозилизованого

UA 113024 C2

гемоглобіну (HbA1C), систолічного артеріального тиску (САТ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХСЛПНЩ) і тригліцеридів (ТГ), при цьому, якщо виявляють, що виразність больового синдрому посилюється з підвищенням значення ІМТ та рівнів HbA1C, САТ, ХСЛПНЩ і ТГ відносно відповідних контрольних вимірів здорових осіб, хворого скеровують для оцінки клінічних проявів больового синдрому за допомогою вимірювальної шкали WOMAC.

Винахід належить до медицини, а саме до внутрішніх хвороб, і може бути використаним для оцінки виразності больового синдрому, обмеження функції суглобів та зниження фізичної активності у хворих з остеоартрозом та метаболічними порушеннями.

Остеоартроз (ОА) займає перше місце серед захворювань суглобів у багатьох популяціях земної кулі [Васильєва Л.В. Остеоартроз и метаболический синдром - современное видение проблемы / Л.В. Васильева, Д.И. Лахин // Вестник новых медицинских технологий. - 2012. - Т. XIX, № 4. - С. 40]. ОА характеризується хронічним прогресуючим перебігом, больовим синдромом різного ступеня виразності з періодичними загостреннями, найбільш часто зустрічається у людей середнього та похилого віку, призводить до деформації суглобів, втрати їх функції і погіршення якості життя хворих [Галушко Е.А. Остеоартроз в амбулаторной практике /Е.А. Галушко, Ш.Ф. Эрдес, Л.И. Алексеева// Современная ревматология. - 2012. - №4. - С. 66-70]. ОА є однією з основних причин втрати працездатності та інвалідності.

ОА відносять до захворювань з одним з найвищих індексів коморбідності [Головач И.Ю. Остеоартрит: фундаментальные и прикладные аспекты этиопатогенеза заболевания. Ничего не стоит на месте / И.Ю. Головач // Украинский ревматологический журнал. - 2014. - № 2 (56). - С. 4-11]. У ряді досліджень було визначено, що ОА найбільш часто поєднується з артеріальною гіпертензією (АГ), гіперхолестеринемією, атеросклерозом, ішемічною хворобою серця, ожирінням, цукровим діабетом (ЦД) 2 типу.

Особливу увагу викликає поєднання метаболічного синдрому (МС) та ОА. Кожна складова МС негативно впливає на перебіг ОА. Виділяють так званий метаболічний варіант ОА, який розвивається у пацієнтів з ожирінням, атеросклерозом, іншими метаболічними розладами і, в більшості випадків, є відображенням системних порушень метаболізму, що через прозапальні медіатори реалізуються в суглобі [Національний підручник з ревматології / За ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. - К.: Моріон, 2013. - 672 с]. Патологічні зміни, що спостерігаються при ОА, включають деградацію суглобового хряща, зміни субхондральної кістки з утворенням остеофітів, персистуюче, різномірне запалення синовіальної оболонки, дегенерацію зв'язок і менісків, гіпертрофію суглобової капсули. Одночасно спостерігаються зміни в періартикулярних тканинах (м'язах, нервах, зв'язках, жировій тканині), які сприяють формуванню характерних симптомів ОА. Було продемонстровано, що активація одних і тих самих медіаторів запалення і білкових молекул призводить до залучення в патологічний процес і хряща, і синовіальної оболонки, і субхондральної кістки. Підвищене утворення кисневих радикалів та кінцевих продуктів глікерування впливають на дисфункцію хондроцитів, а також деструкцію субхондральної кістки. Виявлено тісну кореляцію між вмістом тригліцеридів (ТГ) і здатністю фагоцитів синтезувати фактор некрозу пухлин- α , місцева продукція якого в вогнищі запалення забезпечує хемотаксис нейтрофілів, їх дегрануляцію, продукцію і секрецію ними активних форм кисню, посилення фагоцитозу. Важливу роль дисліпідемії у розвитку ОА доводить високий рівень ТГ у хворих з повною втратою хряща за даними артроскопії та його кореляція з циркулюючими імунними комплексами. Був виявлений взаємозв'язок між дисліпідемією і окислювальним стресом з ерозивними змінами в хрящі. Враховуючи вищезазначене, вивчення впливу метаболічних змін на перебіг ОА є перспективним напрямком [Коваленко В.М. Остеоартроз. Практична настанова / В.М. Коваленко, О.П. Борткевич. - К.: МОПІОН, 2010. - 608 с.].

Для оцінки тяжкості перебігу ОА, визначення специфічних симптомів та обмеження функції суглобів використовують вимірювальні шкали, зокрема індекс WOMAC. WOMAC-індекс (Western Ontario and McMaster University) для артрозу є загальноприйнятною шкалою, яка призначена для оцінки симптомів гонартрозу (функціональності) самим пацієнтом за допомогою 24 питань, які містяться в ній. Всі питання розподілені за трьома розділами. Перша субшкала містить 5 питань, дозволяє оцінити больову симптоматику; друга субшкала (2 питання) - виразність ригідності суглобів; третя субшкала (17 питань) стосується проявів фізичної активності та обмеження рухливості колінних суглобів. Відповіді на ці запитання дає сам пацієнт, при цьому використовується візуально-аналогова шкала (ВАШ) в см - від 0 (немає симптомів/обмежень) до 10 (максимальна виразність симптомів/обмежень), і потім всі показники підсумовуються. Тому ця шкала є досить інформативним показником функціонального стану суглобів пацієнта [Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis / X. Wang, D. Hunter, J. Xu [et al.] // Osteoarthritis and Cartilage. - 2015. - Vol. 23. - P. 22-30].

Даний спосіб оцінки виразності больового синдрому, обмеження функції суглобів та зниження фізичної активності у хворих з остеоартрозом є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю і результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

В основу винаходу поставлено задачу розробки способу оцінки виразності больового синдрому, обмеження функції суглобів та зниження фізичної активності у хворих з остеоартрозом та метаболічними порушеннями.

Задачу, яку поставлено в основу винаходу, вирішують тим, що у відомому способі оцінки виразності больового синдрому, обмеження функції суглобів та зниження фізичної активності у хворих з остеоартрозом, який включає оцінку больової симптоматики, виразності ригідності суглобів, проявів фізичної активності та обмеження рухливості колінних суглобів, згідно з винаходом, у хворих з остеоартрозом та метаболічними порушеннями ознаки клінічних проявів остеоартрозу попередньо діагностують за індексом маси тіла (ІМТ) та рівнями глікозилизованого гемоглобіну (HbA1C), систолічного артеріального тиску (САТ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХСЛПНЩ) і тригліцеридів (ТГ), при цьому оцінюють, що виразність больового синдрому, обмеження функції суглобів та зниження фізичної активності посилюється з підвищенням значення ІМТ та рівнів HbA1C, САТ, ХСЛПНЩ і ТГ відносно відповідних контрольних вимірів здорових осіб і при наявності такого підвищення хворого скеровують для оцінки клінічних проявів за допомогою виміральної шкали WOMAC.

Технічний ефект винаходу, а саме розробка способу оцінки виразності больового синдрому, обмеження функції суглобів та зниження фізичної активності у хворих з остеоартрозом та метаболічними порушеннями, обумовлений синергізмом заходів, які заявляються.

Спосіб виконують наступним чином: У хворих з остеоартрозом та метаболічними порушеннями ознаки клінічних проявів остеоартрозу попередньо діагностують за ІМТ та рівнями HbA1C, САТ, ХСЛПНЩ і ТГ, при цьому оцінюють, що виразність больового синдрому, обмеження функції суглобів та зниження фізичної активності посилюється з підвищенням значення ІМТ та рівнів HbA1C, САТ, ХСЛПНЩ і ТГ відносно відповідних контрольних вимірів здорових осіб і при наявності такого підвищення хворого скеровують для оцінки клінічних проявів за допомогою виміральної шкали WOMAC.

Ефективність способу доведена клінічними дослідженнями.

В умовах ревматологічного та ендокринологічного відділень було обстежено 84 хворих на ОА. Середній вік хворих склав $57,03 \pm 0,69$ років. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Клінічне обстеження пацієнтів включало аналіз скарг, збір анамнезу, фізикальний огляд та оцінку антропометричних показників - росту, маси тіла, обхвату талії (ОТ), обхвату стегон (ОС), визначення індексу маси тіла ($IMT = \text{вага (кг)} / \text{ріст (м)}^2$) та співвідношення ОТ/ОС. Відповідно загальноприйнятим критеріям при визначенні окружності талії > 94 см у чоловіків та > 80 см у жінок було констатовано абдомінальне ожиріння. Згідно з індексом Кетле, діагноз "ожиріння" виставлявся хворим при $IMT > 30 \text{ кг/м}^2$.

Діагноз ОА колінних суглобів встановлювали на основі діагностичних критеріїв ACR (1991). Проводилось клінічне та інструментальне обстеження пацієнтів. Дослідження суглобів включало огляд, пальпацію, об'єктивну оцінку болю у спокої та при рухах за ВАШ. Симптоми ОА оцінювали за індексом WOMAC. Рентгенологічні стадії ОА оцінювали відповідно з класифікацією J.H. Kellgren та J.S. Lawrens.

Концентрацію глюкози в сироватці крові натще (ГКН) визначали глюкозооксидантним методом, також визначали толерантність до глюкози. Показники ліпідного спектру сироватки крові - рівень загального холестерину (ЗХС) та тригліцеридів (ТГ) визначали ензиматичним колориметричним методом. Вміст холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою W.T. Friedewald: $ХС \text{ ЛПНЩ} = ЗХС - (ХС \text{ ЛПВЩ} + ТГ/2,2)$. Рівень холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) визначали за допомогою формули: $ХС \text{ ЛПДНЩ} = ТГ : 2,18$. Оцінка рівня інсулінорезистентності (ІР) проводилась за допомогою HOMA (homeostasis model assessment) - моделі оцінки гомеостазу з розрахунком індексу ІР (HOMA-IR) за формулою: $HOMA-IR = \text{інсулін (мкОД/мл)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)} / 22,5$. При значенні HOMA-IR більше 2,77 діагностували наявність ІР.

Статистична обробка результатів досліджень включала попередню обробку даних, видалення викидів (застосовувався критерій Тьюкі), перевірку нормальності розподілів досліджуваних показників (застосовувався критерій Шапіро-Уїлка). Тому що більшість з кількісних показників не мала нормального розподілу, як описові статистичні характеристики використовувалися як параметричні, так і непараметричні статистики: для опису центральних тенденцій обраховувались вибіркові середні та медіани, для опису розкиду значень - стандартні похибки середнього і квартилі. Для здійснення двовибіркових порівнянь значень кількісних показників в групах, що визначалися діагнозом використовувався критерій Манна-Уїтні. Для перевірки значущості розбіжностей значень кількісних показників в трьох групах використовувався непараметричний дисперсійний аналіз Краскала-Уолліса з наступними

попарними порівняннями груп за допомогою двовибіркового критерію Манна-Уїтні з поправкою Бонферроні на множинність порівнянь. Оцінка сили взаємозалежності між показниками вуглеводного, ліпідного обміну та клінічної картини перебігу ОА проводилася методами кореляційного аналізу, а саме обчислювалися рангові кореляції Спірмена (r).

У даній роботі будувалася модель прогнозування сумарного балу за шкалою WOMAC залежно від характеристик метаболічного синдрому: окружності талії, рівнів глікозилизованого гемоглобіну (HbA1c), ХСЛГТНЩ, ТГ, значення артеріального тиску (АТ). Додатково як предиктори тяжкості ОА використовували такі показники як вік пацієнтів і тривалість основного захворювання (ОА). Найбільш точна модель була отримана за допомогою техніки побудови дерев регресії з використанням методу CART (Classification And Regression Trees) з вибором правила зупинки за методом FACT з часткою неklasифікованих спостережень не більше 1 %.

Усі обчислення проводились за довірчої ймовірності 95 %, тобто за отримання обчислених значень $p < 0,05$, результати вважалися статистично значущими. Більшість обчислень та побудова моделі дерева регресії проводилася з використанням програмного пакету StatSoft Statistica версія 6.0.

При оцінці антропометричних даних пацієнтів з ОА було відмічено, що значення ІМТ пацієнтів з ОА в середньому складало $30,07 \pm 0,76 \text{ кг/м}^2$ та перевищувало цей показник в контрольній групі (M-W $Z = -5,16351$, $p < 0,05$) (табл.). При цьому надлишкову вагу тіла було діагностовано у 25 %, 1 ступінь ожиріння - 16,7 %, 2 ступінь - 15,4 % та 3 ступінь ожиріння - 9,5 % хворих. Було встановлено, що ОА частіше зустрічається у хворих з підвищеною масою тіла - у 67 % і у 33 % з нормальною масою тіла. Абдомінальне ожиріння було виявлено у 65,5 % пацієнтів (у 65 % чоловіків, та 64 % жінок).

Таблиця

Клініко-біохімічні показники досліджуваних хворих

Показник, од. вимірювання	Контрольна група (n=20)		Група хворих на ОА (n=84)	
	M±m	Me[LQ; UQ]	M±m	Me[LQ; UQ]
Вік, років	53,25±1,68	56[46;58,5]	57,03±0,69	56[52; 64]
Тривалість ОА, років	-	-	8,05±0,33	8[6; 10]
ІМТ, кг/м^2	23,86±0,18	24,02[23,02; 24,6]	30,07±0,76*	27[24,7; 34,5]
ОТ	79,3±2,06	76[71,5; 89]	92,62±1,75*	92[79; 101]
ОТ/ОС	0,79±0,01	0,78[0,77; 0,8]	0,89±0,01*	0,89[0,81; 0,93]
САТ, мм рт.ст.	119,75±1,28	120[117,5; 122,5]	141,73±1,64*	140[130; 152,5]
ДАТ, мм рт.ст.	79,0±0,93	80[77,5; 80]	88,39±0,76*	90[80; 90]
ГКН, ммоль/л	4,07±0,08	4,05[3,75; 4,35]	8,24±0,27*	8,7[5,9; 10,15]
Інсулін, мкМО/мл	8,4±0,42	8,675[6,8; 10]	15,76±0,67*	14[11,2; 21,3]
НОМА-IR	1,51±0,08	1,59[1,21; 1,715]	6,23±0,39*	5,83[3,03; 8,88]
HbA1c, %	4,64±0,09	4,6[4,3; 4,9]	8,23±0,23*	8,7[5,95; 9,75]
ТГ, ммоль/л	1,04±0,06	1,1[0,8; 1,2]	2,28±0,11*	2,26[1,5; 2,99]
ЗХС, ммоль/л	3,8±0,08	3,9[3,6; 4,1]	6,50±0,14*	6,54[5,7; 7,3]
ХСЛПНЩ, ммоль/л	1,93±0,11	2,1[1,6; 2,3]	4,26±0,12*	4,3[3,7; 4,8]
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,42±0,04	1,34[1,245; 1,585]	1,18±0,02*	1,11[1,05; 1,27]
WOMAC, бали	-	-	97,7±2,34*	95,0[86,0; 106,0]

Примітка: n - кількість спостережень; M - вибіркове середнє; m - стандартна похибка середнього; * - статистична значущість відмінностей ($p < 0,05$) між групами.

При аналізі показників артеріального тиску (АТ), було виявлено, що підвищений АТ спостерігався у 65,5 % хворих, з них пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) I ступеня - 67 %, II-III ступеня - 33 % хворих.

При аналізі показників вуглеводного обміну було виявлено цукровий діабет у 75 % хворих. Визначено, що рівень ГКН корелював з ІМТ ($r = 0,77$, $p < 0,05$), ОТ ($r = 0,64$; $p < 0,05$), співвідношенням ОТ/ОС ($r = 0,60$; $p < 0,05$) та показниками АТ: САТ ($r = 0,57$; $p < 0,05$) та ДАТ ($r = 0,53$; $p < 0,05$). Рівень HbA1c корелював з ІМТ ($r = 0,72$, $p < 0,05$), ОТ ($r = 0,63$; $p < 0,05$), співвідношенням ОТ/ОС ($r = 0,64$; $p < 0,05$). Кореляційний аналіз також виявив значні позитивні зв'язки між показниками НОМА-IR та ІМТ ($r = 0,88$; $p < 0,05$), ОТ ($r = 0,78$; $p < 0,05$), співвідношенням ОТ/ОС ($r = 0,74$; $p < 0,05$), та показниками САТ ($r = 0,53$; $p < 0,05$) та ДАТ ($r = 0,47$; $p < 0,05$).

- Вивчення показників ліпідного обміну виявило, що дисліпідемія зустрічалась у 85 % хворих. При цьому у 94 % хворих була виявлена гіперхолестеринемія, у 77,5 % - підвищення ТГ, у 78 % - підвищення ХСЛПНЩ ($p < 0,05$). Був відмічений виразний зв'язок між ЗХС та співвідношенням ОТ/ОС ($r = 0,52$; $p < 0,05$), показниками САТ ($r = 0,73$; $p < 0,05$) та ДАТ ($r = 0,59$; $p < 0,05$).
- 5 визначено зв'язок показників ліпідного обміну з ІМТ, а саме ЗХС ($r = 0,66$; $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,50$; $p < 0,05$), ХСЛПНЩ ($r = 0,49$; $p < 0,05$). Пряма залежність спостерігалась між ОТ та підвищенням концентрації ЗХС ($r = 0,56$; $p < 0,05$), ХСЛПНЩ ($r = 0,37$; $p < 0,05$) та ТГ ($r = 0,58$; $p < 0,05$). Спостерігався зв'язок між показниками ліпідного та вуглеводного обміну, а саме між ЗХС та ГКН ($r = 0,52$; $p < 0,05$), HbA1c ($r = 0,42$; $p < 0,05$), IPI ($r = 0,45$; $p < 0,05$), індексом НОМА-IR ($r = 0,52$; $p < 0,05$);
- 10 ТГ та ГКН ($r = 0,42$; $p < 0,05$), HbA1c ($r = 0,42$; $p < 0,05$), IPI ($r = 0,42$; $p < 0,05$), індексом НОМА-IR ($r = 0,47$; $p < 0,05$); ХСЛПНЩ та ГКН ($r = 0,36$; $p < 0,05$), HbA1c ($r = 0,24$; $p < 0,05$), IPI ($r = 0,29$; $p < 0,05$), індексом НОМА-IR ($r = 0,35$; $p < 0,05$).
- При аналізі впливу показників метаболічного синдрому на індекс WOMAC було виявлено значний вплив цих показників на клінічний перебіг ОА, а саме визначено значний кореляційний зв'язок між індексом WOMAC та ОТ ($r = 0,48$; $p < 0,05$), САТ ($r = 0,56$; $p < 0,05$), рівнем ХСЛПНЩ ($r = 0,35$; $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,24$; $p < 0,05$), HbA1C ($r = 0,54$; $p < 0,05$).
- 15

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 20 Спосіб оцінки виразності больового синдрому у хворих з остеоартрозом, який включає оцінку больової симптоматики, який **відрізняється** тим, що у хворих з остеоартрозом та метаболічними порушеннями попередньо діагностують ознаки клінічних проявів остеоартрозу за індексом маси тіла (ІМТ) та рівнями глікозилизованого гемоглобіну (HbA1C), систолічного артеріального тиску (САТ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХСЛПНЩ) і
- 25 тригліцеридів (ТГ), при цьому, якщо виявляють, що виразність больового синдрому посилюється з підвищенням значення ІМТ та рівнів HbA1C, САТ, ХСЛПНЩ і ТГ відносно відповідних контрольних вимірів здорових осіб, хворого скеровують для оцінки клінічних проявів больового синдрому за допомогою вимірювальної шкали WOMAC.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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