



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **84969** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61B 10/00
G01N 33/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 04398	(72) Винахідник(и): Лебець Ірина Степанівна (UA), Панько Наталія Олександрівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 08.04.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 11.11.2013	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ", пр. 50-річчя ВЛКСМ, 52-А, м. Харків, 61153 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.11.2013, Бюл.№ 21	

(54) СПОСІБ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ СУГЛОБОВОЇ ФОРМИ ЮВЕНІЛЬНОГО РЕВМАТОЇДНОГО ТА РЕАКТИВНОГО АРТРИТІВ НА РАННІХ ЕТАПАХ РОЗВИТКУ

(57) Реферат:

Спосіб диференційної діагностики суглобової форми ювенільного ревматоїдного та реактивного артритів на ранніх етапах розвитку шляхом використання клінічних та лабораторних ознак хвороби. При наявності уражень шийного відділу хребта, нижньощелепних суглобів, поліартриту, залучення до запального процесу понад 3 суглоби в перші 3 місяці від початку захворювання, ураження гомілковостопних, променево-зап'ясткових та дрібних суглобів кистей, бурситів, серопозитивності за антитілами до циклічного цитрулінованого пептиду та модифікованого цитрулінованого виментину діагностують ювенільний ревматоїдний артрит, а при виявленні уражень кульшових суглобів, наявності моно- або олігоартриту нижніх кінцівок діагностують реактивний артрит.

U
UA 84969

Корисна модель належить до медицини, а саме до педіатрії та дитячої кардіоревматології, і може бути використана педіатрами, дитячими кардіоревматологами, сімейними лікарями для підвищення точності постановки діагнозу, перш за все, ювенільного ревматоїдного артриту (ЮРА) на початкових етапах його розвитку.

Ювенільний ревматоїдний артрит за медико-соціальною значущістю займає перше місце серед ревматичної патології в дитячому віці, що призводить до інвалідизації хворих, обмеженню кола їх особистої діяльності й участі у житті суспільства. При цьому захворюванні спостерігається поступове прогресування процесу, що обумовлює труднощі у навчанні, спілкуванні, формуванні особистості, придбанні професії. Діагностичні помилки в дебюті захворювання визначаються у третини хворих, що призводить до призначення неадекватної терапії. Проблема діагностики ювенільного ревматоїдного артриту полягає у схожості проявів цього захворювання на початкових етапах розвитку з іншими хворобами, клінічна симптоматика яких теж включає артрит. Серед нозологічних форм, при яких розвивається суглобовий синдром, ідентичний ювенільному ревматоїдному артриті, на першому місці за частотою зустрічальності знаходиться реактивний артрит (РеА).

Відомі способи діагностики ревматоїдного артриту у перші місяці хвороби (Аналог: Коваленко В.Н. Особенности лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с ревматоидным артритом на ранних стадиях заболевания [Текст] / В.Н. Коваленко, Д.Г. Рекалов // Український ревматологічний журнал.-2009. - № 4/38. - С. 28-30). Недоліком цих способів є той факт, що вони не відображають значущість клінічних ознак і не враховують діагностичну інформативність лабораторних та інструментальних показників, що має особливе значення для хворих дитячого віку.

Відомі також способи діагностики ревматоїдного артриту (Аналоги: Пат. 2245556, RU, МПК G01N 33/84. Способ диагностики воспаления в дебюте ревматоидного артрита [Текст] / Е.А. Кожевникова, СЕ. Мясоедова, СБ. Назаров; патентообладатель ГОУ ВПО ИвГМА Минздрава России, Екатерина Андреевна Кожевникова. - № 2002130492/15; заяв. 13.11.02, опубл. 27.01.05.; Пат. 2313096, RU, МПК G01N 33/68, G01N 33/53. Способ дифференциальной диагностики ревматоидного артрита [Текст] / В.Н. Зорина [и др.]; патентообладатель ГОУ ДПО "Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию". - № 2006117615/15; заяв. 22.05.06, опубл. 20.12.07), які ґрунтуються на визначенні окремих біохімічних показників, які в дитячому віці мають низьку частоту виявлення. Крім цього у всіх випадках не враховуються клінічні характеристики хвороби та її тривалість.

Найбільш близьким за суттю способом, що заявляється, є метод діагностики ювенільного ревматоїдного артриту шляхом використання клінічних проявів хвороби, визначення антитіл до цитрулінованих білків і МРТ-обстеження суглобів (Прототип: Бур'янов О.А. Сучасний підхід до ранньої діагностики ювенільного ревматоїдного артриту / О.А. Бур'янов, Т.В. Марушко, Т.С. Пшеничний // Травма.-2011. - Т. 12, № 3. - С. 104-108). Недоліком цього способу є відсутність чіткої вказівки на рівень діагностичної значущості кожного показника, що робить неможливим їх використання у конкретного хворого при диференційній діагностиці ювенільного ревматоїдного артриту та інших захворювань суглобів.

В основу корисної моделі поставлено задачу створення такого способу діагностики суглобової форми ювенільного ревматоїдного і реактивного артритів, при якому використання клінічних та лабораторних ознак, характерних для обох захворювань, дасть змогу поставити точний діагноз вже в перші місяці хвороби.

Поставлена задача вирішується шляхом обстеження опорно-рухового апарату, імунологічного дослідження крові хворих, визначення наявності підвищення рівня антитіл до цитрулінованих білків (а-ЦЦП та а-МЦВ) і на основі комплексного статистичного аналізу симптомів захворювань з урахуванням їх діагностичної значущості та інформативності проводиться виявлення ознак, притаманних для обох захворювань на ранньому етапі їх розвитку.

Спосіб ранньої діагностики суглобової форми ювенільного ревматоїдного артриту, що заявляється, відрізняється від прототипу тим, що для підвищення точності діагнозу використовують ознаки, характерні для цього захворювання і реактивного артриті на ранньому етапі їх розвитку, які враховують неоднорідність їх клінічного перебігу та мають різну частоту проявів і критерії інформативності.

Для визначення інформативних клініко-анамнестичних і лабораторних ознак використовують імовірний непараметричний метод статистичного дослідження, заснований на порівнянні частот (ймовірностей) розподілу ознак двох станів, виявленні диференційно-діагностичної інформативності ознак; обчисленні діагностичних коефіцієнтів (ДК). Для ранжування ознак за їх

інформативністю використовують інформативну міру Кульбака: якщо $p < 0,05$ - інформативність $> 0,25$, то відомості вважаються значущими.

При створенні алгоритму на основі загальної суми діагностичних коефіцієнтів отримують три варіанти відповіді: "діагноз: ювенільний ревматоїдний артрит", "діагноз: реактивний артрит",
5 "діагноз невизначений".

Найбільш інформативними в перші місяці хвороби для ювенільного ревматоїдного артрити є: ураження шийного відділу хребта, нижньощелепних суглобів, поліартрит, серопозитивність за антитілами до циклічного цитрулінованого пептиду (а-ЦЦП) та модифікованого цитрулінованого віментину (а-МЦВ), залучення до запального процесу понад 3 суглоби в перші три місяці від
10 початку захворювання, ураження гомілковостопних, променевозап'ясткових та дрібних суглобів кистей, наявність бурситів. Для діагнозу реактивного артрити найбільш інформативними є: ураження кульшових суглобів, моно- або олігоартрит нижніх кінцівок тощо.

Спосіб виконують наступним чином: у хворого на артрит обстежують опорно-руховий апарат, проводять імунологічні дослідження, потім із всієї сукупності клініко-лабораторних ознак
15 відбирають найбільш значущі для постановки діагнозу.

Діагностування ювенільного ревматоїдного артрити або реактивного артрити засновано на підсумуванні діагностичних коефіцієнтів (таблиця). Приймаючи за допустиму помилку в діагностиці захворювань 0,5 %, поріг вирішення ефективного рішення складає (± 23). При сумі діагностичних коефіцієнтів «+»23 та більше діагностують ювенільного ревматоїдного артрит,
20 при сумі «-»23 та менше - реактивний артрит. Якщо сума діагностичних коефіцієнтів не досягає порогових значень ± 23 , то результат вважається невизначеним, що вказує на необхідність диференціювати даний випадок з іншими нозологічними формами, які не передбачені цим алгоритмом.

Таблиця

Диференційно-діагностичний алгоритм ЮРА +/- та РеА +/-
для пацієнтів зі строком хвороби до 6 місяців

№	Ознака	Градациї	Прогностичний коефіцієнт	Інформативність
1	2	3	4	5
1K	Ураження ШВХ	Є	27,6	3,60
		Немає	-1,25	
2K	Ураження кульшових суглобів	Є	-22,40	2,54
		Немає	1,06	
3K	Поліартрит	Є	5,56	2,03
		Немає	-3,43	
4K	Залучення нижньощелепних суглобів	Є	24,59	1,57
		Немає	-0,58	
5Л	Позитивність за антитілами до ЦЦП*	Є	24,59	1,57
		Немає	-0,58	
6Л	Позитивність за антитілами до ЦЦП*+МЦВ**	Є	24,59	1,57
		Немає	-0,58	
7K	Залучення у перші три місяці від початку хвороби >3 суглобів	Є	5,74	1,49
		Немає	-2,39	
8K	Ранкова скутість	Є	2,25	1,43
		Немає	-5,83	
9K	Ураження гомілковостопних суглобів	Є	3,79	1,23
		Немає	-2,95	
10K	Ураження променево-зап'ясткових суглобів	Є	6,35	1,15
		Немає	-1,65	
11K	Ураження дрібних суглобів кистей	Є	6,35	1,15
		Немає	-1,65	
12K	Бурсити	Є	4,59	0,74
		Немає	-1,43	
13 K	Моноартрит	Є	-4,44	0,64
		Немає	1,28	
14K	Ураження дрібних суглобів стоп	Є	4,59	0,44
		Немає	-0,85	
15K	Одночасне ураження колінних та променево-зап'ясткових суглобів	Є	4,59	0,44
		Немає	-0,85	
16K	Одночасне ураження гомілковостопних та променево-зап'ясткових суглобів	Є	4,59	0,44
		Немає	-0,85	
17K	Олігоартрит	Є	-2,40	0,34
		Немає	1,23	

ЦЦП* - антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду

МЦВ** - антитіла до модифікованого цитрулінованого віментину

Приклад 1. Хвора Вікторія Л., 15 років (Історія хвороби № 566), була госпіталізована у відділення кардіоревматології зі скаргами на артралгії, припухлість та обмеження рухів у променево-зап'ясткових суглобах, проксимальних міжфалангових суглобах 2 та 3 пальців правої кисті, біль у стопах та шийному відділі хребта, ранкову скутість у суглобах до 2 годин, загальну слабкість та швидку втомлюваність.

Із анамнезу хвороби: тривалість хвороби біля 1,5 місяця, з того часу як з'явилися припухлість та артралгії в проксимальних міжфалангових суглобах 2 і 3 пальців правої кисті, потім поступово з'явилися скарги на променево-зап'ясткові суглоби та дрібні суглоби стоп, а згодом і на біль у шийному відділі хребта.

Із анамнезу життя: народилась від нормальної вагітності та пологів. Вага при народженні 2600 г. Зростала та розвивалась відповідно віку. Інфекційний індекс - вітряна віспа у 3 роки. Спадковість: у бабусі по лінії матері гіпертонічна хвороба.

Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості. Фізичний розвиток середній, гармонійний. Шкірні покрови чисті, слизові оболонки вологі, 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 на рівні нижнього краю реберної дуги, селезінка не пальпується.

Status localis: має місце припухлість, болючість при пальпації та обмеження рухів у проксимальних міжфалангових суглобах 2 і 3 пальців правої кисті; припухлість, біль при пальпації, обмеження об'єму рухів, локальна гіпертермія та крепітація в променево-зап'ясткових суглобах; біль при поперековому стисканні обох стоп в області плюснофалангових суглобів; біль і обмеження руху при нахиленні голови назад.

За даними лабораторних досліджень відмічалось прискорення швидкості зсідання еритроцитів (ШЗЕ) 24 мм/год., підвищення С-реактивного протеїну 48 г/л, антистрептолізин-О (АСЛ-О) 200 МО/мл. Методом імуноферментного аналізу (ІФА) виявлялось підвищення титрів антитіл IgG до мікоплазми *hominis* більше ніж у 3 рази, до цитомегаловірусу та вірусу простого герпесу майже у 10 разів. Також визначались підвищені титри антитіл до цитрулінованих білків, а саме: до а-ЦЦП >500 Од/мл при пороговому значенні до 17 Од/мл, до а-МЦВ 335,1 Од/мл при нормі до 20 Од/мл.

При ехосонаграфічному дослідженні суглобів визначались ознаки артриту проксимальних міжфалангових суглобів 2 і 3 пальців правої кисті, правого променево-зап'ясткового суглоба та бурсит лівого.

При рентгенологічному дослідженні кистей та променевозап'ясткових суглобів визначався остеопороз у кістках зап'ястя. Суглобові рентгенівські щілини збережені.

Було поставлено діагноз: ювенільний ревматоїдний артрит, суглобова форма, поліартікулярний варіант, активність 2 ст., Ro-1 ст.

Сума прогностичних коефіцієнтів за бальною оцінкою дорівнювала "+106,92", що дає змогу даній пацієнтці встановити діагноз ЮРА та не витрачати час на лікування як реактивного артриту, а одразу призначити патогенетичну "базисну" терапію ЮРА.

Приклад 2. Хворий Дмитро О., 2 роки (історія хвороби № 2191) госпіталізований у відділення кардіоревматології зі скаргами на артралгії та припухлість лівого гомілковостопного суглоба, порушення ходи, обмеження рухів у кульшових суглобах.

Із анамнезу хвороби: тривалість хвороби складає біля 1 місяця, з того часу як через тиждень після перенесеного гострого бронхіту дитина стала кульгати та скаржитися на біль у нижніх кінцівках та обмеження рухів у кульшових суглобах. Через тиждень з'явилася припухлість гомілковостопних суглобів.

Із анамнезу життя: народився від вагітності, що перебігала на тлі загрози зриву у першій половині строку, пологи природнім шляхом. Вага при народженні 3100 г. Зростає та розвивався відповідно віку. Інфекційний індекс - 0. Спадковість по ревматичним хворобам не обтяжена.

Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості. Фізичний розвиток середній, гармонійний. Шкірні покрови чисті, слизові оболонки вологі, 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 на рівні нижнього краю реберної дуги, селезінка не пальпується.

Status localis: має місце припухлість, пологість контурів гомілковостопних суглобів, більше зліва, та обмеження рухів у них, а також біль при активних та пасивних рухах у кульшових суглобах.

За даними лабораторних досліджень: відмічалось підвищення С-реактивного протеїну 48 г/л, методом імуно-ферментного аналізу титри антитіл IgG до мікоплазми, уреоплазми, хламідій були негативними. Титри антитіл до цитрулінованих білків не перевищували допустимі значення, а саме: до а-ЦЦП <7 Од/мл при пороговому значенні до 17 Од/мл, до а-МЦВ 16,22 Од/мл при нормі до 20 Од/мл.

При ехосонаграфічному дослідженні суглобів визначались ознаки синовіту кульшових суглобів та артриту лівого гомілковостопного суглоба.

При рентгенологічному дослідженні кульшових суглобів патології кісток не виявлено. Суглобові рентгенівські щілини збережені.

Було поставлено діагноз: реактивний олігоартрит неуточної етіології.

Сума прогностичних коефіцієнтів за бальною оцінкою дорівнювала "-41,65", що дає змогу даному пацієнту встановити діагноз РеА та, не зважаючи на нез'ясованість етіологічного збудника, емпірично призначити антибактеріальну терапію.

5

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб диференційної діагностики суглобової форми ювенільного ревматоїдного та реактивного артритів на ранніх етапах розвитку шляхом використання клінічних та лабораторних ознак хвороби, який **відрізняється** тим, що при наявності уражень шийного відділу хребта, нижньощелепних суглобів, поліартриту, залучення до запального процесу понад 3 суглоби в перші 3 місяці від початку захворювання, ураження гомілковостопних, променево-зап'ясткових та дрібних суглобів кистей, бурситів, серопозитивності за антитілами до циклічного цитрулінованого пептиду та модифікованого цитрулінованого виментину діагностують ювенільний ревматоїдний артрит, а при виявленні уражень кульшових суглобів, наявності моно- або олігоартриту нижніх кінцівок діагностують реактивний артрит.

10

15

Комп'ютерна верстка С. Чулій

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