

**ОПИСАНИЕ  
ИЗОБРЕТЕНИЯ  
К ПАТЕНТУ**  
(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ  
СОБСТВЕННОСТИ

(19) ВУ (11) 23066

(13) С1

(46) 2020.06.30

(51) МПК

A 61B 10/00 (2006.01)

G 01N 33/48 (2006.01)

(54) **СПОСОБ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

(21) Номер заявки: а 20180075

(22) 2018.02.26

(43) 2019.10.30

(71) Заявители: Мысливец Марина Генриховна; Наумов Александр Васильевич; Парамонова Нэлла Сергеевна; Дорошенко Евгений Михайлович; Смирнов Виталий Юрьевич (ВУ)

(72) Авторы: Мысливец Марина Генриховна; Наумов Александр Васильевич; Парамонова Нэлла Сергеевна; Дорошенко Евгений Михайлович; Смирнов Виталий Юрьевич (ВУ)

(73) Патентообладатели: Мысливец Марина Генриховна; Наумов Александр Васильевич; Парамонова Нэлла Сергеевна; Дорошенко Евгений Михайлович; Смирнов Виталий Юрьевич (ВУ)

(56) Кардиология и ревматология детского возраста. - М.: Медпрактика-М, 2004. - С. 499-510.

ВУ 13871 С1, 2010.

ВУ 3633 С1, 2000.

UA 65974 U, 2011.

UA 77367 U, 2013.

(57)

Способ оценки риска развития ювенильного ревматоидного артрита, заключающийся в том, что у ребенка с артритом определяют в сыворотке крови уровень гамма-глутамилцистеина, уровень общего витамина D, уровень мочевой кислоты и уровень креатинина, устанавливают возраст начала артрита, после чего рассчитывают показатель риска развития ювенильного ревматоидного артрита  $p$  по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + \exp(-[8,76 - 0,46 \cdot x_1 + 0,11 \cdot x_2 - 0,02 \cdot x_3 - 0,17 \cdot x_4 + 0,43 \cdot x_5])}$$

где  $x_1$  - уровень гамма-глутамилцистеина, ммоль/л,

$x_2$  - уровень витамина D, нг/мл,

$x_3$  - уровень мочевой кислоты, ммоль/л,

$x_4$  - уровень креатинина, ммоль/л,

$x_5$  - возраст начала артрита, лет,

и при значении  $p$  менее 0,47 констатируют высокий риск развития ювенильного ревматоидного артрита.

Изобретение относится к области медицины, а именно к педиатрии, детской кардиологии и ревматологии, может быть использовано для оценки риска развития ювенильного ревматоидного артрита у детей.

Основная роль среди воспалительных заболеваний суставов у детей принадлежит ювенильному ревматоидному артриту (ЮРА). Являясь тяжелым аутоиммунным заболеванием, ЮРА рано приводит к потере трудоспособности, имеет тенденцию к ранней инвалидизации в связи с нарушением как функции суставов, так и вовлечением в процесс

внутренних органов и тканей [1]. Следует отметить, что имеется тенденция к росту числа артритов у детей, не ассоциированных с аутоиммунным воспалением (реактивные артриты, постинфекционные, посттравматические и др.). Оценка риска развития ЮРА на более ранних этапах его развития способствует своевременному лечению, полноценной диспансеризации и, в конечном итоге, снижению инвалидизации детей [2]. Оценка риска развития ЮРА при первичном обращении пациента с суставным синдромом за медицинской помощью позволит своевременно выявить аутоиммунное воспаления суставов, дать рекомендации по обследованию и лечению.

Известен способ диагностики ранней стадии ревматоидного артрита, который заключается в том, что у пациента одновременно производят забор образцов костного мозга и синовиальной оболочки, из которых готовят препараты для иммуногистохимического и иммуноцитохимического исследований, после чего определяют долю клеток, синтезирующих белок Mdm2 [3].

Недостатками способа являются инвазивность, повышенная трудоемкость процесса и некоторая субъективность морфологической оценки препаратов.

Известен способ радионуклидной диагностики воспалительного процесса и степени его активности при ювенильном ревматоидном артрите с поражением обоих коленных суставов, включающий выполнение статической сцинтиграфии, расчет показателей различия наполнения радиофармпрепарата в области "суставная щель/коленный сустав" и сравнение их с рассчитанными табличными данными, что свидетельствует о наличии или отсутствии воспалительного процесса, а при его наличии - о степени его активности [4].

Недостаток данного способа - возможность прогнозировать только суставную форму ЮРА, а также узкая область применения из-за возрастных ограничений.

Известен способ дифференциальной диагностики суставной формы ювенильного ревматоидного и реактивного артритов на ранних этапах развития путем использования клинических и лабораторных признаков болезни. При наличии поражений шейного отдела позвоночника, нижнечелюстных суставов, полиартрита, вовлечении в воспалительный процесс более 3 суставов в первые 3 месяца после начала заболевания, поражении голеностопных, лучезапястных и мелких суставов кистей, наличии бурсита серопозитивности по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду и модифицированному цитруллинированному виментину диагностируют ювенильный ревматоидный артрит, а при выявлении поражений тазобедренных суставов, наличии моно- или олигоартрита нижних конечностей диагностируют реактивный артрит [5].

Недостатком данного способа является диагностика ревматоидного процесса в развернутой стадии. Используя имеющиеся критерии, очень сложно диагностировать ЮРА на раннем этапе заболевания, когда активная фармакотерапия может эффективно затормозить прогрессирование поражения суставов. Кроме того, данный способ не позволяет оценить риск развития ЮРА у ребенка.

Из анализа доступной литературы нам не удалось обнаружить источник, который мог бы служить прототипом заявляемого изобретения.

Задача изобретения - разработка способа оценки риска развития ЮРА у детей в целях проведения качественного и своевременного обследования, лечения и профилактики развития нарушения функции суставов.

Поставленная задача решается путем определения в сыворотке крови ребенка с артритом уровней креатинина, мочевой кислоты, общего витамина D, гамма-глутамилцистеина, а также определения возраста начала заболевания, после чего полученные значения подставляют в регрессионное уравнение:

$$p = \frac{1}{1 + \exp(-[b_0 - b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 - b_3 \cdot x_3 - b_4 \cdot b_4 + b_5 \cdot x_5])},$$

где  $p$  - риск развития ювенильного ревматоидного артрита;

$\exp$  - основание натурального логарифма ( $\exp = 2,718$ );

## BY 23066 C1 2020.06.30

переменная  $b_0 = 8,76$ ,  $b_1 = -0,46$ ,  $b_2 = 0,11$ ,  $b_3 = -0,02$ ,  $b_4 = -0,17$ ,  $b_5 = 0,43$ ,

$X_1$  - уровень гамма-глутамилцистеина (ммоль/л),

$X_2$  - значение общего витамина D (нг/мл),

$X_3$  - уровень мочевой кислоты (ммоль/л),

$X_4$  - уровень креатинина (ммоль/л),

$X_5$  - возраст начала заболевания (лет),

и при значении  $p$  менее 0,47 констатируют высокий риск развития ЮРА.

Способ осуществляют следующим образом. У ребенка с артритом в сыворотке крови определяют уровни креатинина, мочевой кислоты, общего витамина D, гаммаглутамилцистеина, учитывают возраст начала заболевания и подставляют полученные значения в регрессионное уравнение:

$$p = \frac{1}{1 + \exp(-[b_0 - b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 - b_3 \cdot x_3 - b_4 \cdot b_4 + b_5 \cdot x_5])},$$

где  $p$  - риск развития ювенильного ревматоидного артрита;

$\exp$  - основание натурального логарифма ( $\exp = 2,718$ );

переменная  $b_0 = 8,76$ ,  $b_1 = -0,46$ ,  $b_2 = 0,11$ ,  $b_3 = -0,02$ ,  $b_4 = -0,17$ ,  $b_5 = 0,43$ ,

$x_1$  - уровень гамма-глутамилцистеина (ммоль/л),

$x_2$  - значение общего витамина D (нг/мл),

$x_3$  - уровень мочевой кислоты (ммоль/л),

$x_4$  - уровень креатинина (ммоль/л),

$x_5$  - возраст начала заболевания (лет).

При значении  $p < 0,47$  констатируют высокий риск развития ЮРА. Данные переменные получены с помощью анализа "Логистическая регрессия". Чувствительность метода составляет 87,0 %, специфичность 84,8 %, диагностическая эффективность 82,4 %.

Приводим доказательства возможности осуществления изобретения.

Исследование проводилось на базе 5 отделения УЗ "Гродненская областная детская клиническая больница" и включило 121 ребенка. Проведено полное клиническое и инструментально-лабораторное обследование пациентов. В последующем дети были разделены на 3 группы. Группа 1 ( $n=47$ ) - дети с ЮРА, согласно критериям Международной лиги ревматологических ассоциаций ILAR. Из них мальчиков было 36,2 % (17 детей), девочек 63,8 % (30 детей). Возраст пациентов составил 13,4 (7,4-15,9) лет. Группа 2 ( $n = 33$ ) включала пациентов с артритами, не ассоциированными с аутоиммунной патологией. Мальчиков было 57,6 % (19 детей), девочек 42,4 % (14 человек). Возраст детей составил 11,1 (4,9-15,5) лет. Группу сравнения (группа 3) ( $n = 41$ ) составили условно здоровые дети без костно-суставной патологии, в возрасте от 1 до 17 лет, которые были госпитализированы в отделение плановой хирургии УЗ "ГОДКБ" для оперативного вмешательства (грыжесечение, варикоцеле, крипторхизм). Мальчиков было 68,3 % (28 детей), девочек 31,7 % (13 человек). Возраст детей составил 13,6 (9,4-15,2) лет. Пациенты всех групп были сопоставимы по возрасту ( $p > 0,05$ ). Тендерный анализ показал, что ЮРА достоверно чаще диагностирован у девочек 63,8 % (30 детей) ( $p < 0,05$ ), что согласуется с литературными данными.

Критерием включения пациентов в исследование являлся: возраст менее 18 лет, информированное согласие родителей (законных представителей) на участие ребенка в исследовании, медицинское вмешательство и соблюдение указаний врача относительно назначенной терапии; отсутствие сопутствующих заболеваний в фазе обострения, требующих постоянной медикаментозной терапии, отсутствие приема препаратов, содержащих витамин D на регулярной основе или влияющих на его обмен.

Критерием невключения пациентов в исследование являлся: отказ родителей (законных представителей) на участие ребенка в исследовании.

Оценку уровня витамина D в сыворотке крови проводили с использованием наборов DRG 25-ОН Vitamin D (total) ELISA EIA-5396 для твердофазного меченного ферментом иммуно-

## BY 23066 C1 2020.06.30

ферментного анализа. Определяли содержание общего 25-гидрокси-холекальциферола (25(OH)D total = 25(OH)D3 + 25(OH)D2).

Исследование уровня гамма-глутамилцистеина сыворотки крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуоресцентной детекцией (ВЭЖХ) [6].

База данных и обработка полученных результатов выполнены с использованием лицензионных версий программ STATISTICA 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США), лицензионный номер AXHAR207F394425FA-Q и Boruta. Рассчитывались медиана, интерквартильный размах ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ ). Поскольку большинство количественных признаков не подчинялось закону нормального распределения, при сравнении использовались непараметрические методы. Сравнение групп осуществляли с помощью критерия Манна-Уитни. Статистическую значимость различий между качественными характеристиками оценивали при помощи точного критерия Фишера. Различия считались достоверными при значении  $p < 0,05$ . Для выявления признаков, влияющих на развитие ЮРА у пациентов с суставным синдромом, проведен регрессионный анализ с построением математического уравнения. В качестве группирующей переменной принят категориальный показатель "наличие ЮРА", принимающий два возможных значения "да/нет". Была применена логит-модель, поскольку зависимая переменная является по своей природе бинарной величиной. Для оценки качества полученной модели проводился ROC-анализ.

Пациенты обеих групп поступали в стационар с манифестацией клинических проявлений суставного синдрома. В зависимости от данных динамического исследования пациенты относились к 1-й или 2-й группе.

По результатам биохимического анализа крови наблюдались статистически значимые различия показателей мочевой кислоты и креатинина, а также уровней общего витамина D, гамма-глутамилцистеина у пациентов группы 1 и группы 2, таблица.

**Показатели у пациентов исследуемых групп (Me ( $Q_{25}$ - $Q_{75}$ ))**

Показатель	1 группа, n = 47	2 группа, n = 33	3 группа, n = 41	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
Гамма-глутамилцистеин, мкмоль/л	5,1 (2,7-7,9)	3,2 (2,3-4,1)	3,0 (2,4-3,5)	0,005	0,0008	0,5
Общий витамин D, нг/мл	16,7 (13,0-23,1)	25,0 (19,8-32,5)	37,4 (20,8-49,5)	0,0002	0,000001	0,04
Креатинин, ммоль/л	64,0 (55,0-71,0)	51 (47,0-57,0)	61,5 (56,5-74,0)	0,002	0,6	0,006
Мочевая кислота, ммоль/л	241,0 (205,0-276,0)	200,0 (180,0-227,0)	202,5 (186,0-237,0)	0,003	0,2	0,5
Возраст начала заболевания, лет	6,0 (3,0-13,0)	11,5 (4,7-15,3)	-	0,03	-	-

Полученная математическая модель была оценена при помощи ROC-анализа. Вычисленная площадь под ROC-кривой составила 0,93 [95 % ДИ 0,87; 0,98] (фигура). Точка раздела вычислялась на основе критерия Юдена. При расчетном значении  $p < 0,47$  у пациентов с артритом определяется высокий риск развития ЮРА. Чувствительность способа составляет 87,0 %, специфичность 84,8 %, диагностическая эффективность 82,4 %.

На фигуре показана ROC-кривая для итоговой модели.

Приводим примеры, подтверждающие возможность осуществления способа.

### Пример 1.

Ребенок К., девочка, 14 лет 1 месяц (номер учетной карты 9550). При поступлении в стационар ребенок предъявлял жалобы на боли, припухания, ограничение объема движений в плечевом суставе, утреннюю скованность около 40 мин. При обследовании: уровень

креатинина 87,0 ммоль/л, мочевой кислоты 212,0 ммоль/л, общего витамина D 9,28 нг/мл, гамма-глутамилцистеина 8,7 ммоль/л, возраст начала заболевания 13,0 лет. Рассчитанное значение  $p$  составило 0,0009, что соответствует высокому риску развития ЮРА. Спустя 4 месяца от момента выявления лабораторных признаков заболевания наблюдалось вовлечение в ревматоидный процесс коленного и лучезапястного суставов, выставлен диагноз ЮРА.

## Пример 2.

Ребенок А., мальчик, 3 года 9 месяцев (номер учетной карты 9616). После перенесенной острой респираторной инфекции появились боль и ограничение движений в тазобедренном суставе. За время стационарного обследования отмечалась положительная динамика. Обследован уровень креатинина 56,0 ммоль/л, мочевой кислоты 145,0 ммоль/л, общего витамина D 47,9 нг/мл, гамма-глутамилцистеина 2,3 ммоль/л, возраст начала заболевания 3,8 лет. Расчет  $p$  согласно установленному уравнению составил 0,9. Данное значение  $p$  указывает на низкий риск развития ЮРА у ребенка. Выставлен диагноз: "Постинфекционный артрит". Динамическое наблюдение за пациентом показало отсутствие развития ЮРА.

Таким образом, заявляемый способ оценки риска развития ЮРА позволяет существенно улучшить качество выявления ЮРА у детей при первичном обращении за медицинской помощью без длительного динамического наблюдения. Такие дети нуждаются в своевременном проведении онтогенетической терапии с целью предотвращения структурных повреждений в дебюте ЮРА, что способствует сохранению функциональной активности пациентов в долговременной перспективе. Данный способ может быть применен в работе кардиоревматологических и соматических отделений педиатрических стационаров для ранней диагностики артритов у детей. Изобретение не имеет противопоказаний, просто в исполнении, основано на принципах доказательной медицины.

Источники информации:

1. Беляева Л.М., Чижевская И.Д. Болезни суставов у детей: Метод. пособие. - Минск: ДокторДизайн, 2015. - С. 4.
2. Bellucci E. et al. One year in review 2016: pathogenesis of rheumatoid arthritis. Clin-ExpRheumato 1. - 2016. - Vol. 34. - P. 793-80.
3. Патент RU 2524616, 2014.
4. Патент RU 2003126246, 2005.
5. Патент UA 84969, 2013.
6. Наумов А.В., Дорошенко Е.М. Определение гомоцистеина методом ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией в микрообъемах биологических жидкостей. Аналитика РБ - 2010: Сб. тезисов докладов республикан. науч. конф. по аналит. химии с междунар. участием. - Минск, 2010. - С. 138.

