



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61B 5/055 (2021.05)

(21)(22) Заявка: 2021106986, 16.03.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.03.2021

Дата регистрации:
25.01.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 16.03.2021

(45) Опубликовано: 25.01.2022 Бюл. № 3

Адрес для переписки:

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3,
БАШГОСМЕДУНИВЕРСИТЕТ, Патентный
отдел

(72) Автор(ы):

Хисматуллина Зарема Римовна (RU),
Корешкова Ксения Михайловна (RU),
Бакиров Булат Ахатович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "Башкирский государственный
медицинский университет" Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2731807 C1, 08.09.2020. RU
2032379 C1, 10.04.1995. МУСИНА Ф.С. и др.
Особенности клинической картины и лечения
псориатического артрита. Практическая
медицина. 2011, 4 (52), стр.32-36.
НУРИАХМЕТОВ А.Н. и др. Травма как
триггер ревматических заболеваний.
Практическая медицина. 2018, 16 (7, ч.1),
стр.39-44. TINAZZI I. et al. "Deerp Koebner"
(см. прод.)

(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к дерматологии и функциональной диагностике, и может быть использовано для прогнозирования течения псориатического артрита. Проводят магнитно-резонансную томографию пораженных суставов и энтезисов, а также клинически интактных суставов, поражение которых характерно для формы суставного синдрома, диагностированной у больного. На МРТ определяют наличие признаков глубокого

феномена Кёбнера в области интактных суставов в местах расположения энтезисов и сухожилий мышц, и при их выявлении прогнозируют переход среднетяжелого течения псориатического артрита в тяжелое течение. Способ позволяет повысить точность прогноза за счет определения доклинических признаков вовлечения в деструктивный процесс глуболежащих тканей.
1 табл., 2 пр.

(56) (продолжение):

phenomenon of the flexor tendon-associated accessory pulleys as a novel factor in tenosynovitis and dactylitis in psoriatic arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases, 2018, 77 (6), pp. 922-925. SIMON D. et al. Analysis of periarticular

bone changes in patients with cutaneous psoriasis without associated psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis, 2016, 75, pp. 660-666.

R U 2 7 6 5 1 1 1 C 1

R U 2 7 6 5 1 1 1 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
A61B 5/055 (2021.05)

(21)(22) Application: **2021106986, 16.03.2021**

(24) Effective date for property rights:
16.03.2021

Registration date:
25.01.2022

Priority:

(22) Date of filing: **16.03.2021**

(45) Date of publication: **25.01.2022 Bull. № 3**

Mail address:
**450008, g. Ufa, ul. Lenina, 3,
BASHGOSMEDUNIVERSITET, Patentnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Khismatullina Zarema Rimovna (RU),
Koreschkova Kseniya Mikhajlovna (RU),
Bakirov Bulat Akhatovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Bashkirskij gosudarstvennyj
meditsinskij universitet" Ministerstva
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (RU)**

(54) **METHOD FOR PREDICTING THE COURSE OF PSORIATIC ARTHRITIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to dermatology and functional diagnostics, and can be used to predict the course of psoriatic arthritis. Magnetic resonance imaging of the affected joints and entheses, as well as clinically intact joints, the lesion of which is characteristic of the form of the articular syndrome diagnosed in the patient, is performed. On MRI, the presence of signs of a deep Köbner

phenomenon in the area of intact joints at the locations of entheses and tendons of muscles is determined, and if they are detected, the transition of a moderate course of psoriatic arthritis to a severe course is predicted.

EFFECT: method allows increasing the accuracy of the forecast by determining the preclinical signs of involvement of deep-lying tissues in the destructive process.

1 cl, 1 tbl, 2 ex

Изобретение относится к области медицины, а именно к дерматологии и функциональной диагностике, и может быть использовано для прогнозирования течения псориатического артрита (ПсА).

Псориатический артрит представляет собой одну из наиболее тяжелых форм псориаза. Ввиду сочетания таких факторов, как: выраженная клиническая гетерогенность, несвоевременная диагностика, поздно назначенное лечение, заболевание часто приводит к раннему снижению качества жизни и инвалидизации больных [Коротаева Т.В. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение / Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л. // Научно-практическая ревматология. 2018; 56(1):60-69]. Характер течения ПсА даже при сочетании активного динамического наблюдения, полноценного лабораторно-инструментального обследования и рационального лечения поддается прогнозированию с трудом. Одним из принципиально важных вопросов остается вопрос о своевременном обнаружении предпосылок к прогрессирующему течению ПсА с целью своевременного назначения профилактического лечения больных [Eder L. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a prospective cohort study / Eder L., Haddad A., Rosen C.F., Ker A.L., Vinod C., Richard C., Dafna D.G. // Arthritis Rheum. 2016; 68:915-23. doi: 10.1002/art.39494]. В настоящее время прогнозирование течения ПсА проводится с помощью оценки в совокупности клинической картины, динамики костной патологии, оценки лабораторных показателей (реактантов острой фазы) и изменений критериев степени тяжести ПсА [Бадочкин В.В. Клиническая гетерогенность раннего псориатического артрита / Бадочкин В.В., Трошкина И.А. // «Современная ревматология», 2016 г; 10(4):51-56]. Комплексная оценка данных показателей требует не только комплексная оценка данных показателей требует периодических, объемных, дорогостоящих исследований, которые в результате не всегда адекватно отражают прогноз течения заболевания.

Известен способ прогнозирования течения псориатического артрита, заключающийся в том, что в сыворотке крови пациента определяют уровень изоформ костных фракций щелочной и кислой фосфатаз. Производят разделение изоферментов методом электрофореза в полиакриламидном геле в системе N 1 по Мауреру с использованием 0,1 М (рН 9,0) боратного буфера. В качестве наноски применяется 0,05 мл сыворотки крови, смешанной с 40%-ной сахарозой в соотношении 1:1 с добавлением бромфенолового синего. Электрофорез ведется на холоде в течение 2,5 ч при силе тока 1,5 мА на колонку. Идентификация изоферментов производится с помощью солей диазония, для чего используется медиановый буфер 0,05 М (рН 5,32). Оптимальное время инкубации 25-30 мин при 37°C. Количественную оценку окрашенных фракций проводят на денситометре. Активность определяют площадью пиков полученных денситограмм с последующей их математической обработкой. После определения уровня изоформ костных фракций щелочной и кислой фосфатаз рассчитывают отношение первого показателя ко второму и при значении этого отношения более 1 прогнозируют благоприятное течение псориатического артрита [патент RU 2032379, 1995 г.]. Недостатками данного способа являются длительность и трудоемкость исследования.

Известен способ определения показаний к началу приема генно-инженерных биологических препаратов при неэффективности базисных противовоспалительных препаратов при ранних формах псориатического артрита, характеризующийся тем, что через 3 месяца после начала лечения базисными противовоспалительными препаратами определяют следующий комплекс показателей: индекс DAPSA, утомляемость по шкале FACIT, индекс массы тела пациента, СОЭ по Вестергрену, число

воспаленных энтезисов, пол пациента. На основании полученных данных по формуле вычисляют показатель, указывающий на необходимость перевода больного ПсА на терапию генно-инженерными биологическими препаратами [патент RU 2731807, 2020 г.].

- 5 Прототипом изобретения является способ прогнозирования псориатического артрита, заключающийся в том, что у пациентов с псориатическим артритом проводят магнитно-резонансную томографию с контрастным усилением пораженных суставов и энтезисов, после чего по наличию признаков синовита, теносиновита, истончения и деструкции суставных хрящей прогнозируют переход среднетяжелого течения псориатического
- 10 артрита в тяжелое течение [Обраменко И.Е. Роль магниторезонансной томографии в диагностике изменений кисти при псориатическом артрите / Обраменко И.Е., Егин Е.И. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2008; 4 (28)]. Недостатками прототипа являются трудоемкость и длительность исследования из-за введения контраста, трудная исполнимость в условиях практического здравоохранения.
- 15 Кроме того, синовит, теносиновит, истончение и деструкция суставных хрящей являются непосредственными клиническими признаками уже имеющегося псориатического артрита, что не позволяет осуществить раннюю диагностику вовлечения в деструктивный процесс глуболежащих тканей.

- Задачей изобретения стала разработка способа прогнозирования течения
- 20 псориатического артрита, обеспечивающего ранний прогноз утяжеления течения болезни.

- Техническим результатом при использовании изобретения является упрощение способа за счет сокращения продолжительности и трудоемкости-обследования, повышение точности прогноза за счет определения доклинических признаков вовлечения
- 25 в деструктивный процесс глуболежащих тканей.

- Предлагаемый способ прогнозирования течения псориатического артрита осуществляется следующим образом. Пациенту с установленным диагнозом «псориатический артрит» проводят магнитно-резонансную томографию пораженных суставов и энтезисов, а также клинически интактных суставов, поражение которых
- 30 характерно для формы суставного синдрома, диагностированной у данного больного, с целью выявления признаков глубокого феномена Кёбнера в местах расположения энтезисов и сухожилий мышц-энтезопатии и эрозирования костей вблизи энтезисов и тендинитов. При наличии признаков глубокого феномена Кёбнера по данным МРТ прогнозируют быстрый переход среднетяжелого течения псориатического артрита в
- 35 тяжелое течение.

- При псориатическом артрите ранние рентгенологические изменения энтезисов и суставов выявляются более чем у 50% больных. Вместе с тем, МРТ более чувствительна к ранним изменениям опорно-двигательного аппарата (в особенности, энтезисов), чувствительность данного метода превышает рутинную рентгенографию на 25% и
- 40 более [Красненко С.О. Сравнительная характеристика данных МРТ, рентгенологических и клинических исследований кистей и стоп у больных ранним псориатическим артритом / Красненко С.О., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В., Смирнов А.В. // Научно-практическая ревматология. 2013; 51(2):149-53. doi: 10.14412/1995-4484-2013-642]. При проведении больному только рентгенологического исследования пораженных суставов ранние
- 45 изменения, которые могут быть выявлены с помощью МРТ, остаются незамеченными. При сочетании рентгенографии и МРТ значительно увеличивается возможность обнаружения ранних изменений опорно-двигательного аппарата, в том числе в их «доклинической» стадии, что способствует раннему обнаружению ПсА и

совершенствованию своевременной диагностики. Авторами было установлено, что у лиц с ранними изменениями опорно-двигательного аппарата на МРТ наблюдается прогрессирующее и неблагоприятное течение ПсА, нежели у лиц, у которых изменения на МРТ соответствуют данным рентгенографии. Ранняя энтезопатия, эрозирование 5 костей вблизи энтезитов и тендинитов, выявляемые с помощью МРТ, являются проявлением так называемого «глубокого феномена Кёбнера», представляющего собой переход патологического процесса с кожи, сухожилий и энтезисов при их повреждении на костную ткань. Данные изменения выявляются до появления артрита и свойственны 55-60% пациентов с ПсА. У лиц, у которых были обнаружены признаки глубокого феномена Кёбнера на МРТ, диагностировалось неблагоприятное течение заболевания 10 - вовлечение **бóльшего** количества суставов в патологический процесс, более низкий ответ на биологическую терапию, более быстрое рентгенологическое прогрессирование. Глубокий феномен Кёбнера относится к доклинической стадии заболевания, проявляется инструментально и знаменует собой вовлечение в деструктивный процесс 15 глуболежащих тканей.

Предлагаемым способом была проведена оценка прогнозирования течения псориатического артрита у 70 больных. Ретроспективный анализ результатов рентгенографии и магнитно-резонансной томографии достоверно показал наличие расхождений, свидетельствующих о наличии признаков глубокого феномена Кёбнера 20 у больных псориатическим артритом среднетяжелого течения, которое в ходе проводимой стандартной терапии трансформировалось в тяжелое течение (таблица).

Изобретение иллюстрируется следующими примерами:

Пример 1. Больной А. поступил в ГБУЗ РКВД №1 г. Уфа по поводу псориатического ассиметричного олигоартрита (артрита правого локтевого сустава и проксимальных 25 межфаланговых суставов левой кисти) с наличием деформаций суставов левой кисти, умеренными болями в пораженных суставах, утренней скованностью и папулезно-бляшечной псориатической сыпью на коже верхних конечностей, туловища и волосистой части головы. Возраст пациента 34 года. Давность псориаза - 5 лет, давность ПсА - 4 месяца. Причину заболевания ни с чем не связывает, наследственность не отягощена. 30 После начала лечения НПВС и метотрексатом для выяснения динамики течения ПсА больному были проведены рентгенография и МРТ пораженных и симметричных интактных суставов. При проведении анализа рентгено- и томограмм были получены следующие результаты. При проведении рентгенографии были обнаружены: 35 околосуставная реакция надкостницы правой локтевой кости в форме тонкого костного новообразования в сочетании с околосуставной костной пролиферацией, выраженная энтезопатия проксимальных межфаланговых суставов левой кисти и правого локтевого отростка, множественный дактилит. При проведении МРТ дополнительно были 40 обнаружены: энтезопатия дистальных межфаланговых суставов правой и левой кистей, энтезопатия проксимальных межфаланговых суставов левой кисти, энтезопатия дистальных межфаланговых и проксимальных межфаланговых суставов правой стопы, множественные эрозии на краях суставных поверхностей проксимальных 45 межфаланговых суставов, дистальных межфаланговых суставов обеих кистей, пястно-фаланговых суставов левой кисти, минимально выраженный околосуставной остеопороз, контрастное усиление ногтевого ложа дистальных фаланг пальцев кистей и стоп. У больного было спрогнозировано неблагоприятное течение артрита, переход среднетяжелого течения псориатического артрита в тяжелое течение, так как были обнаружены признаки глубокого феномена Кёбнера на МРТ. При последующем наблюдении за пациентом оказалось, что уже через 3 месяца у него наступило обострение

ПсА, потребовавшее повторной госпитализации.

Пример 2. Больная К. 48 лет, поступила в стационар ГБУЗ РКВД №1 г. Уфа с диагнозом: псориатический артрит, полиартритическая форма, распространенный вульгарный псориаз. Давность псориаза - 16 лет, давность ПсА - 1 год. В процесс вовлечены дистальные межфаланговые суставы обеих кистей, коленные суставы. Причину заболевания связывает с хроническим стрессом. Больная получила курс лечения НПВС, УФО, системными ГКС. Для выяснения динамики течения ПсА больной были проведены рентгенография и МРТ пораженных и некоторых интактных (височно-нижнечелюстных, крестцово-подвздошных) суставов. При проведении анализа рентгено- и томограмм были получены следующие результаты. При проведении рентгенографии были обнаружены: околосуставная реакция надкостницы коленных суставов и дистальных межфаланговых суставов обеих кистей в форме тонкого образования новой кости, выраженная энтезопатия дистальных межфаланговых суставов кистей и коленных суставов, периостит вдоль диафиза большеберцовых костей. При проведении МРТ были дополнительно обнаружены: припухлость мягких тканей; минимально выраженный околосуставной остеопороз только в пораженных суставах. При проведении МРТ изменения, свидетельствующие о наличии глубокого феномена Кёбнера, отсутствовали, ввиду этого у данной пациентки было спрогнозировано благоприятное течение псориатического артрита. При дальнейшем наблюдении оказалось, что обострение ПсА у пациентки наступило только спустя 1,1 года после завершения курса лечения, пациентка лечилась амбулаторно.

Как видно из приведенных примеров, обнаружение глубокого феномена Кёбнера с помощью магнитно-резонансной томографии позволяет с высокой точностью прогнозировать вероятность перехода среднетяжелого течения псориатического артрита в тяжелое течение.

Авторами в научно-медицинской и патентной литературе не было обнаружено сведений об использовании определения глубокого феномена Кёбнера у больных псориатическим артритом для прогнозирования возможности перехода среднетяжелого течения заболевания в тяжелое течение. Таким образом, заявляемое изобретение соответствует критерию патентоспособности «новизна».

Исследованиями авторов была впервые доказана возможность прогнозирования предлагаемым способом вероятности перехода среднетяжелого течения псориатического артрита в тяжелое течение. Таким образом, заявляемое изобретение соответствует критерию «изобретательский уровень». Предлагаемый способ прогнозирования ПсА актуален, прост, может быть осуществим в условиях практического здравоохранения. Таким образом, заявляемое изобретение соответствует критерию патентоспособности «промышленная применимость».

Таблица

Данные рентгенографии и магнитно-резонансной томографии у больных псориатическим артритом со среднетяжёлым течением без последующего перехода в тяжёлое течение и у больных с последующим переходом данного заболевания в тяжёлое течение на фоне стандартной терапии

Данные инстру- ментальной диаг- ностики	Пациенты со среднетя- жёлым течением без последующего перехо- да в тяжёлое тече- ние(n=34)		Пациенты со среднетяжёлым течением с последующим пе- реходом в тяжёлое течение (n=36)	
	п (чел.)	%	п (чел.)	%
Результаты рент- генографии				
Околосуставная реакция надкост- ницы в форме тонкого образо- вания новой кос- ти	23	67,4	34	94,4
Периостит	29	85,29	32	88,9
Синдесмофиты	4	11,7	24	66,7
Остеопороз	2	5,8	6	16,7
Признаки глубо- кого феномена Кёбнера по дан- ным магнитно- резонансной то- мографии	п (чел.)	%	п (чел.)	%
Ранняяэнтезопат- тия (до появле- ния изменений в суставах)	4	11,7	35	97,2
Эрозирование костей в области воспаленных эн- тезисов	2	5,8	33	91,6
Эрозирование костей вблизи тендинита	1	2,9	27	75,0

(57) Формула изобретения

Способ прогнозирования течения псориатического артрита, включающий магнитно-резонансную томографию (МРТ) пораженных суставов и энтезисов, отличающийся тем, что в зону исследования добавляют клинически интактные суставы, поражение которых характерно для формы суставного синдрома, диагностированной у больного,

при этом на МРТ определяют наличие признаков глубокого феномена Кёбнера в области клинически интактных суставов в местах расположения энтезисов и сухожилий мышц в виде энтезопатии и эрозирования костей вблизи энтезитов и тендинитов, и при их выявлении прогнозируют переход среднетяжелого течения псориатического артрита в тяжелое течение.

5

10

15

20

25

30

35

40

45