



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G01N 33/49 (2021.08); *G01N 33/68* (2021.08)

(21)(22) Заявка: 2021114913, 25.05.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.05.2021

Дата регистрации:
15.12.2021

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: 25.05.2021

(45) Опубликовано: 15.12.2021 Бюл. № 35

Адрес для переписки:
450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3,
БАШГОСМЕДУНИВЕРСИТЕТ, Патентный
отдел

(72) Автор(ы):
Хисматуллина Зарема Римовна (RU),
Корешкова Ксения Михайловна (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
2290645 C1, 27.12.2006. WO 2017059003 A1,
06.04.2017. WO 2020025721 A1, 06.02.2020.
ВАСЕНКОВА И.Ю. и др., Оценка
клинической эффективности лечения псориаза
с применением криотерапии, Российский
журнал кожных и венерических болезней, 2,
2012, с.21-25. АЛЕКСАНЯН К.В., Оценка
эффективности и безопасности разных
режимов (см. прод.)

(54) СПОСОБ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА С ПОМОЩЬЮ ПАРАМЕТРОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к терапии, дерматологии, клинической лабораторной диагностике, и может быть использовано для оценки эффективности лечения больных псориазом артритом. Для этого в день поступления и на 30-й день лечения проводят забор венозной крови и определяют содержание оксида азота, альфа-1 кислого гликопротеида, церулоплазмينا и гаптоглобина. Рассчитывают отношение значения каждого показателя, полученного в день поступления, к его значению

на 30-й день, среднее значение от суммы полученных отношений всех показателей. При среднем значении, равном 1,5 и более, лечение оценивают как эффективное, при среднем значении менее 1,5 лечение оценивают как неэффективное. Изобретение позволяет контролировать эффективность терапии данной категории больных и при необходимости своевременно корректировать тактику ведения. 1 табл., 3 пр.

(56) (продолжение):

терапии ювенильного псориазического артрита, Автореф. дисс. на соиск. уч. ст. к.м.н., 2020 - с.3-20. FEDERICA VILLANOVA et al., Biomarkers in psoriasis and psoriatic arthritis, Ann Rheum Dis, 2013, с.104-108.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

G01N 33/49 (2021.08); G01N 33/68 (2021.08)(21)(22) Application: **2021114913, 25.05.2021**(24) Effective date for property rights:
25.05.2021Registration date:
15.12.2021

Priority:

(22) Date of filing: **25.05.2021**(45) Date of publication: **15.12.2021 Bull. № 35**

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**Khismatullina Zarema Rimovna (RU),
Koreshkova Kseniya Mikhajlovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Bashkirskij gosudarstvennyj
meditsinskij universitet" Ministerstva
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (RU)**(54) **METHOD FOR ASSESSING THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS USING OXIDATIVE STRESS PARAMETERS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to therapy, dermatology, clinical laboratory diagnostics, and can be used to assess the effectiveness of treatment of patients with psoriatic arthritis. For this, on the day of admission and on the 30th day of treatment, venous blood is taken and the content of nitric oxide, alpha-1 acid glycoprotein, ceruloplasmin and haptoglobin is determined. The ratio of the value of each indicator obtained on the day of receipt to its

value on the 30th day is calculated, the average value of the sum of the received ratios of all indicators. With an average value of 1.5 or more, the treatment is assessed as effective, with an average value of less than 1.5, the treatment is assessed as ineffective.

EFFECT: invention makes it possible to control the effectiveness of therapy for this category of patients and, if necessary, to timely adjust the management tactics.

1 cl, 1 tbl, 3 ex

Изобретение относится к области медицины, а именно к дерматологии и лабораторной диагностике, и может быть использовано для оценки эффективности лечения псориатического артрита.

Псориатический артрит (ПсА) - хроническое воспалительное заболевание из группы серонегативных спондилоартритов, поражающее суставы и соединительную ткань. ПсА является одним из самых грозных осложнений псориаза, в настоящее время трудно поддается своевременному выявлению и даже при рациональной комплексной терапии значительно влияет на все сферы качества жизни. Инвалидность и смертность в группе больных ПсА выше, чем у пациентов с псориазом без ПсА. В период обострения заболевание протекает с яркой, но неспецифичной клиникой, в процесс может вовлекаться любой сустав, во время лечения необходимо длительное наблюдение за больным с динамическим контролем за показателями активности воспаления. Так как лечение, как правило, имеет длительный срок, в процессе терапии необходимо контролировать ее эффективность, что позволит в нужный момент скорректировать тактику ведения больного, а также обеспечить возможность прогнозировать дальнейшее течение заболевания. В настоящее время определение эффективности терапии проводится с помощью специальных индексов DAS, DAS-28, а также критериев PsARC и ACR20/50/70, расчет и интерпретация которых весьма длительны, а также трудоемки для врача-клинициста [Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориатическим артритом. - Москва, 2015].

Известен способ оценки эффективности лечения псориаза, в котором определяли некоторые отдельные показатели клеточного и гуморального иммунитета (CD3, CD4, CD8, CD4/CD8 ЦИК, IgA) до начала и через 30 дней после начала терапии, по динамике которых определяли клиническую эффективность проводимой терапии [Васенова В.Ю., Бутов Ю.С., Ахтямов С.Н., Карпова А.В. Оценка клинической эффективности лечения псориаза с применением криотерапии. Российский журнал кожных и венерических болезней, 2012]. Недостатками этого способа являются трудоемкость, обусловленная длительным процессом интерпретации результатов большого количества измерений до и после лечения, а также недостаточная информативность исследования из-за низкой специфичности данных показателей при псориатическом артрите.

Известен способ оценки эффективности лечения псориаза, в котором в динамике в образцах периферической крови, взятой из локтевой вены утром до еды, определяли содержание IgM, IgG, IgA (методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини), мелкодисперсных ЦИК (методом преципитации с раствором полиэтиленгликоля), относительное число нейтрофилов (в мазках по Романовскому-Гимзе) и количество Е-розеткообразующих нейтрофилов (Е-РОН; в тесте розеткообразования с эритроцитами барана), активность фагоцитоза (по поглотительной способности нейтрофилов в отношении частиц меламинаформальдегидного латекса), и проводили тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест). Определяли уровень интерлейкинов ИЛ-2 и ИЛ-4, а также фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) иммуноферментным методом с использованием тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск) [Байтяков В.В., Филимонкова Н.Н. Клинико-иммунологическая оценка эффективности методов экстракорпоральной гемокоррекции при распространенном псориазе. Клиническая дерматология и венерология. 2012; 10(4): 10-15]. Данный способ является весьма трудоемким и длительным ввиду большого количества определяемых показателей и сложности в интерпретации результатов. Кроме того, лабораторный анализ, обеспечивающий определение данных показателей, весьма длительный, что снижает

точность исследований и диагностическую значимость данного критерия. Известен способ оценки эффективности лечения псориатической эритродермии, при котором происходит определение содержания одного из маркеров воспалительного процесса в момент обострения и по окончании лечения больного [Архипенкова А.А. Роль белков острой фазы в характеристике неспецифической реактивности больных псориазом и разработка патогенетической терапии. Автореф. дисс., М., 2003 г., стр. 4-8]. В данном способе в качестве критерия оценки воспалительного процесса использован альфа-1 протеиназный ингибитор. Однако данный параметр не позволяет на ранней стадии и в короткие сроки определить эффективность лечения, поскольку имеет продолжительную скорость синтеза и период метаболизма. Лабораторный анализ на определение содержания данного белка также длительный и состоит из нескольких этапов. Все это снижает точность исследований и диагностическую значимость определения данного параметра.

Известен способ оценки эффективности лечения псориатического артрита, характеризующийся тем, что пациентам в начале терапии и через три месяца проводят определение индекса DAPSA (Disease Activity In Psoriatic Arthritis) (X1), утомляемости по шкале FACIT (X2), индекса массы тела (ИМТ) пациента (X3), скорости оседания эритроцитов (СОЭ по Вестергрену) (X4) и числа воспаленных энтезисов (X5). При этом, если пациент - женщина, ей дополнительно присваивают 1 балл (мужчина - 0 баллов) (X6). На основании совокупности полученных данных вычисляют показатель «Р» по формуле $P=0,077 \cdot X1 + 0,188 \cdot X3 + 1,136 \cdot X5 + 0,047 \cdot X4 - 0,066 \cdot X2 - 1,157 \cdot X6$, и при значении $P=6$ и более терапию считают неэффективной и обосновывают перевод пациента на генно-инженерную биологическую терапию (ГИБП) [патент RU 2731807, 2020]. Однако данный способ является весьма трудоемким вследствие определения большого числа параметров, сложен для интерпретации и не подходит для ранней оценки эффективности проводимой терапии, так как рассчитан на 3 месяца лечения.

Наиболее близким аналогом изобретения является способ оценки эффективности лечения ПсА с помощью определения в сыворотке крови скорости оседания эритроцитов и содержания С-реактивного белка в динамике при поступлении и на 30-ый день лечения у больных ПсА, где эффективное лечение определялось при отрицательном уровне СРБ и уровне СОЭ - 10-15 мм/ч [Алексанян К.В. Оценка эффективности и безопасности разных режимов терапии ювенильного псориатического артрита: Автореферат дисс. канд. мед. наук. – М, 3030. - 82 с.]. Недостатком прототипа является то, что данные параметры также могут изменяться под действием других факторов, а не только терапии, и требуют многократного измерения, поэтому данный способ является трудоемким и сложным для интерпретации.

Задачей изобретения является разработка способа оценки эффективности проводимой терапии псориатического артрита на основе параметров окислительного стресса.

Технический результат при использовании изобретения - снижение трудоемкости, повышение точности оценки проводимого лечения, возможность ранней оценки эффективности терапии ПсА.

Предлагаемый способ оценки эффективности проводимой терапии псориатического артрита состоит в следующем. У больных псориатическим артритом в день поступления и на 30 день лечения проводят забор венозной крови и определяют следующие показатели, отражающие выраженность окислительного стресса: оксид азота, альфа-1 кислый гликопротеид (орозомукоид), церулоплазмин и гаптоглобин. Исследование проводят утром натощак, перед забором крови всеми пациентами соблюдается отказ от пищи не менее 8 часов. С помощью стандартного биохимического исследования

проводят определение содержания в сыворотке крови церулоплазмينا и гаптоглобина, иммунотурбидиметрическим методом определяют содержание альфа-1 кислого гликопротеина, а колориметрическим методом - содержание оксида азота. Рассчитывают отношение значения каждого показателя, полученного в день поступления, к его значению на 30-ый день (значение оксида азота в день поступления делят на его значение на 30-ый день и т.д.). Далее рассчитывают среднее значение от суммы полученных отношений всех показателей. При среднем значении, равном 1,5 и более, лечение оценивают как эффективное. При среднем значении менее 1,5 лечение оценивают как неэффективное. В соответствии с этим больному назначают дополнительное лечение.

Ввиду длительно текущего хронического системного воспаления у пациентов с ПсА наблюдаются выраженные изменения параметров антиоксидантной системы - повышенная выработка оксидантов (окислителей) и сниженное образование антиоксидантов (антиокислителей), что свидетельствует о корреляции между снижением антиоксидантной активности и тяжестью ПсА. Кроме того, многие показатели активности антиоксидантной системы (орозомукоид, гаптоглобин, церулоплазмин) также являются белками острой фазы воспаления, которая длится в среднем несколько дней, что делает данный способ еще более информативными и позволяет предположить, что использование данных параметров в клинической практике позволяет не только судить о тяжести процесса, но и об эффективности проводимого лечения на ранних стадиях. Орозомукоид (нормальные значения - 0,5-1,2 г/л) является одной из самых чувствительных характеристик антиоксидантной системы и чувствительным индикатором системного воспаления [Topfer G, Hornig F, Sauer K, Zawta B. Investigations into the Stability of 11 Serum Proteins for Determination by Immunoturbidimetry. J Lab Med 2000; 24(3):118-125]. Оксид азота (нормальные значения 18,6-25 мкмоль/л) является также высокочувствительным критерием воспаления - его уровень быстро повышается в начале обострения ПсА и быстро снижается в процессе лечения [Голиков П.А., Пахомова Г.В., Утешев Н.С. и соавт. Динамика содержания конечного продукта оксида азота в различных биологических жидкостях. Вест, интенсивной тер. 2000; 4: 31-32.]. Церулоплазмин (нормальные значения 20-60 мг/дл.) - медьсодержащая ферроксидаза, участвующая во многих окислительно-восстановительных реакциях и препятствующая избыточному образованию орозомукоида и оксида азота. Уровень церулоплазмينا компенсаторно повышается при многих заболеваниях с аутоиммунным компонентом, в т.ч. при ПсА. Гаптоглобин (нормальные значения 0,3-2 г/л) - острофазовый белок, физиологическая функция которого состоит в связывании гемоглобина и подавлении его окислительной активности [Haptoglobin Phenotypes in Health and Disorders S.M. Hossein Sadrzadeh, PhD, and Jafar Bozorgmehr, MD, Am J Clin Pathol 2004; 121(Suppl 1):S97-S104]. [Маркина М.Г. Потенциометрический и колориметрический сенсоры для определения антиоксидантной активности и тиолов кожи человека. Дисс. на соискание ученой степени к.х.н., Екатеринбург - 2017]. Лабораторный анализ, обеспечивающий определение данных белков, осуществляют в один этап в течение нескольких минут. Все это позволяет на ранней стадии заболевания и в процессе лечения в короткие сроки осуществлять контроль за изменением их содержания в динамике, оценивать эффективность лечения и вносить необходимые индивидуальные коррективы в процесс лечения.

Предлагаемым способом была проведена оценка эффективности проводимого лечения у 55 больных, у 28 пациентов терапия была эффективной, у 27 признана малоэффективной. Во всех случаях был достигнут указанный технический результат. Полученные статические различия считались статистически значимыми при уровне р

менее 0,05 (Таблица).

Сущность изобретения поясняется следующими примерами.

Пример 1.

Больной №1, 55 лет, диагноз - псориатический спондилит с периферическим артритом (поражением подвздошно-крестцовых и коленных суставов), распространенный вульгарный псориаз, псориатическая ониходистрофия. Псориаз с 29 лет, связывает со стрессом, ПсА с 41 года, ни с чем не связывает, наследственность не отягощена. При поступлении: кожные покровы имеют множественные протяженные специфические высыпания, боль, утренняя скованность и ограниченная подвижность пораженных суставов. При поступлении в стационар проводили исследование сыворотки крови с определением церулоплазмينا, гаптоглобина, оксида азота, альфа-1 кислого гликопротеина. При этом содержание альфа-1 кислого гликопротеина составило 1,65 г/л (при норме 0,5-1,2 г/л), оксида азота - 67,9 мкмоль/л (при норме 18,6-25 мкмоль/л), церулоплазмينا - 84 мг/дл (при норме 20-60 мг/дл), гаптоглобина - 2,3 г/л (при норме 0,3-2 г/л). На 30-й день лечения (метотрексат в комбинации с фолиевой кислотой и преднизолоном) содержание альфа-1 кислого гликопротеина составило 1,09 г/л (уменьшилось в 1,51 раз), оксида азота - 41 мкмоль/л (уменьшилось в 1,65 раза), церулоплазмينا - 54 мг/дл (уменьшилось в 1,55 раз), гаптоглобина - 1,3 г/л (уменьшилось в 1,76 раз). Таким образом, среднее значение суммы данных отношений $((1,51+1,65+1,55+1,76):4=6,47:4)$ составляет 1,61, следовательно, проведенное лечение является эффективным. К моменту выписки пациента беспокоила скованность в позвоночнике и крестцово-подвздошных суставах, не беспокоили боль, отечность в суставах. Следующая госпитализация наступила через 9 месяцев (планово).

Пример 2.

Больной №2, 56 лет, диагноз - псориатический артрит, ревматоидоподобная форма (полиартритическая) с разнонаправленным артритом дистальных межфаланговых суставов обеих кистей, поражением коленных, локтевых суставов, псориатическая ониходистрофия, псориатическая эритродермия. Псориаз с 17 лет, связывает с отягощенной наследственностью, ПсА с 39 лет. При поступлении: специфические для псориатической эритродермии высыпания и поражения ногтей пластин, множественные дактилиты, боль, скованность, деформация и ограничение подвижности пораженных суставов. При поступлении в стационар проводили исследование сыворотки крови с определением церулоплазмينا, гаптоглобина, оксида азота, орозомукоида. При этом содержание альфа-1 кислого гликопротеина составило 1,75 г/л (при норме 0,5-1,2 г/л), оксида азота - 72,3 мкмоль/л (при норме 18,6-25 мкмоль/л), церулоплазмينا - 74 мг/дл (при норме 20-60 мг/дл), гаптоглобина - 2,0 г/л (при норме 0,3 - 2 г/л). На 30-й день проведенного лечения (ПУВА с псораленом, метотрексат с фолиевой кислотой, наружная терапия) содержание альфа-1 кислого гликопротеина составило 1,55 г/л (уменьшилось в 1,12 раз), оксида азота - 54,6 мкмоль/л (уменьшилось в 1,32 раза), церулоплазмينا - 60 мг/дл (уменьшилось в 1,23 раза), гаптоглобина - 1,0 г/л (уменьшилось в 2 раза). Таким образом, среднее значение суммы данных отношений $((1,12+1,32+1,23+2):4=5,67:4)$ составляет 1,41, следовательно, проведенное лечение является малоэффективным. Больному дополнительно назначена системная противовоспалительная терапия (глюкокортикостероиды). Следующая госпитализация наступила через 4 месяца (планово).

Пример 3.

Больной №3, 49 лет, диагноз - псориатический артрит, дистальная форма с поражением проксимальных и дистальных межфаланговых суставов обеих кистей,

плюснефаланговых и проксимальных межфаланговых суставов обеих стоп, псориазическая ониходистрофия, множественный дактилит, вульгарный псориаз. Псориаз с 29 лет, связывает с отягощенной наследственностью, ПсА с 42 лет. При поступлении: специфические для вульгарного псориаза бляшечные высыпания и поражения ногтевых пластин, множественные дактилиты, боль, деформация и ограничение подвижности пораженных суставов. При поступлении в стационар проводили исследование сыворотки крови с определением церулоплазмينا, гаптоглобина, оксида азота, орозомукоида. При этом содержание альфа-1 кислого гликопротеина составило 1,66 г/л (при норме 0,5-1,2 г/л), оксида азота - 42,3 мкмоль/л (при норме 18,6-25 мкмоль/л), церулоплазмينا - 64 мг/дл (при норме 20-60 мг/дл), гаптоглобина - 1,2 г/л (при норме 0,3 - 2 г/л). На 30-й день проведенного лечения (метотрексат с фолиевой кислотой в комбинации с преднизолоном, наружная терапия) содержание альфа-1 кислого гликопротеина составило 1,10 г/л (уменьшилось в 1,5 раза), оксида азота - 30,2 мкмоль/л (уменьшилось в 1,4 раза), церулоплазмينا - 40 мг/дл (уменьшилось в 1,6 раз), гаптоглобина - 0,8 г/л (уменьшилось в 1,5 раза). Таким образом, среднее значение суммы данных отношений $((1,5+1,4+1,6+1,5):4=6,0:4)$ составляет 1,5 раза, следовательно, проведенное лечение является эффективным. К моменту выписки пациента беспокоила умеренная утренняя скованность в пораженных суставах, значительно уменьшились боль, отечность, явления дактилита. Следующая госпитализация наступила через 8 месяцев (планово).

Таким образом, использование предлагаемого способа повысит достоверность исследований и снизит их трудоемкость, что позволит на ранней стадии и в процессе лечения контролировать индивидуальные критерии оценки состояния больного и вносить соответствующие коррективы.

**Показатели окислительного стресса у больных ПсА до и на 30-ый день
терапии**

| Группы обследе мых | Референ тные значени я | 1 группа (n=28) 1 день | 2 группа (n=27) 1 день | Критер ий р | 1 группа (n=28) 30 день | 2 группа (n =27) 30 день | Критер ий р |
|--|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| Церулопл азмин, мг/дл, M±m | 20-60 мг/дл | 55,37±5,8 2 | 80,29±6,1 2 | <0,05 | 36,25±3,9 1 | 58,8±3,14 | <0,05 |
| Гаптогло бин, г/л, M±m | 0,3-2 г/л | 2,35±0,13 | 2,76±0,12 | <0,05 | 1,37±0,12 | 2,34±0,11 | <0,05 |
| Альфа-1 кислый гликопро теид, г/л, M±m | 0,5-1,2 г/л | 1,33±0,04 | 1,56±0,06 | <0,05 | 0,75±0,13 | 1,12±0,12 | <0,05 |
| Оксид азота, мкмоль/л, M±m | 18,6-25 мкмоль/ л | 52,6±0,5 | 67,4±0,34 | <0,05 | 32,35±1,3 | 49,9±2,5 | <0,05 |

Примечание: М – среднее значение, m – среднеквадратичное отклонение, г/л – граммов на литр, мкмоль/л – микромоль на литр, мг/дл – микрограммов на децилитр, критерий р менее 0,05 – различия статистически значимы, 1 группа – пациенты с эффективной терапией, 2 группа – пациенты с малоэффективной терапией.

(57) Формула изобретения

Способ оценки эффективности лечения больных псориатическим артритом, включающий определение в сыворотке венозной крови показателей до и на 30-й день лечения, отличающийся тем, что в качестве показателей определяют содержание альфа-1 кислого гликопротеина, оксида азота, церулоплазмينا и гаптоглобина, после этого рассчитывают отношение значения каждого показателя, полученного в день поступления, к его значению на 30-й день, затем среднее значение от суммы полученных отношений всех показателей, и при среднем значении, равном 1,5 и более, лечение оценивают как эффективное, при среднем значении менее 1,5 лечение оценивают как неэффективное.