



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

G01N 33/49 (2021.08); G01N 33/82 (2021.08)

(21)(22) Заявка: 2021114914, 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 2746884 C1, 21.04.2021. SG
10201610887 W, 27.02.2017. АЛЕКСАНИЙ К.В.,
Оценка эффективности и безопасности разных
режимов терапии ювенильного
псориазического артрита, Автореф. дисс. на
соиск. уч. ст. к.м.н., 2020 - с.3-20. OLGA
JOZANOV-STANKOV, Determination of total
antioxidant status (TAS) as a biochemical
parameter in control of workers' (см. прод.)

(54) СПОСОБ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА С
ПОМОЩЬЮ ПАРАМЕТРОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к терапии, дерматологии и клинической лабораторной диагностике, и может быть использовано для оценки эффективности лечения псориазического артрита. Для этого, при поступлении и на 30-й день лечения в венозной крови определяют общий антиоксидантный статус, содержание супероксидсмутазы, глутатинредуктазы и глутатионпероксидазы. Далее рассчитывают отношение значения каждого показателя, полученного на 30-ый день лечения, к его значению в день поступления, затем

среднее значение от суммы полученных отношений всех показателей. При среднем значении, равном 1,5 и более, лечение признают эффективным, при среднем значении менее 1,5 - лечение признают неэффективным. Изобретение позволяет контролировать эффективность терапии у данной категории больных и при необходимости своевременно скорректировать тактику ведения пациента, а также прогнозировать дальнейшее течение заболевания. 1 табл., 2 пр.

(56) (продолжение):

health, Archives of Biological Sciences 61(3), January 2009, с.375-380. MEASE P.J., Psoriatic arthritis: update on pathophysiology, assessment and management, Review Ann Rheum Dis, Mar - 2011, реферат.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

G01N 33/49 (2021.08); G01N 33/82 (2021.08)(21)(22) Application: **2021114914, 25.05.2021**

(24) Effective date for property rights:
25.05.2021

Registration 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 otдел**

(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 ANTIOXIDANT SYSTEM PARAMETERS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to therapy, dermatology and clinical laboratory diagnostics, and can be used to assess the effectiveness of the treatment of psoriatic arthritis. For this, upon admission and on the 30th day of treatment, the general antioxidant status, the content of superoxide dismutase, glutathione reductase and glutathione peroxidase are determined in the venous blood. Next, the ratio of the value of each indicator obtained on the 30th day of treatment to its value on the day of admission is

calculated, then the average value of the sum of the obtained ratios of all indicators. With an average value of 1.5 or more, the treatment is recognized as effective; with an average value of less than 1.5, the treatment is recognized as ineffective.

EFFECT: invention makes it possible to control the effectiveness of therapy in this category of patients and, if necessary, to timely adjust the tactics of patient management, as well as to predict the further course of the disease.

1 cl, 1 tbl, 2 ex

RU 2 762 105 C1

RU 2 762 105 C1

Псориатический артрит (ПсА) - хроническое воспалительное заболевание суставов и соединительной ткани из группы серонегативных спондилоартритов, как правило, ассоциированное с псориазом. В настоящее время своевременное выявление, ведение и рациональная терапия больных данной группы затруднены, даже при правильно назначенном лечении ПсА значительно влияет на качество жизни пациентов, затрагивая физическую, эмоциональную, социальную сферы жизни, а также неся значительное экономическое бремя заболевания, связанное с лечением.

Известны способы оценки эффективности терапии ПсА по критерию PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria), где ответ на терапию оценивается по четырем критериям - число болезненных суставов (ЧБС из 68), число припухших суставов (ЧПС из 66), общая оценка активности ПсА врачом (по 5-ти бальной шкале Likert), а также пациентом (по 5-ти бальной шкале Likert). Хороший ответ на терапию определяется как улучшение двух из четырех указанных критериев (один из них - ЧБС или ЧПС), не допускается ухудшение ни одного показателя [Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориатическим артритом. - Москва, 2015].

Известен способ оценки эффективности лечения псориатического артрита с помощью определения динамики индекса DAS (Disease Activity Score), который рассчитывается по формуле:

$$DAS = 0,54 \times \sqrt{(\text{МИР})} + 0,065 \times (\text{ЧПС}) + 0,330 \times \ln(\text{СОЭ}) + 0,0072 \times (\text{ОЗП}),$$

где МИР - модифицированный индекс Ричи, СОЭ - скорость оседания эритроцитов, ОЗП - общая оценка активности ПсА пациентом. Высокая активность ПсА определяется при значении индекса $DAS > 3,7$; умеренная $-2,4 < DAS \leq 3,7$; низкая $-DAS \leq 2,4$, $DAS < 1,6$ - ремиссия. Эффективной считается терапия при уменьшении индекса DAS более чем на 1,2, удовлетворительный ответ - при изменении DAS между $>0,6$ до $\leq 1,2$ [Korotaeva TV, Korsakova YuL. Psoriatic arthritis: classification, clinical presentation, diagnosis, treatment. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 3018; 56(1):60-69 (In Russ.)].

Известен способ оценки эффективности лечения псориатического артрита с помощью изучения в динамике критериев Американской коллегии ревматологов (ACR 30, 50, 70). Эффективность проводимой терапии каким-либо конкретным лекарственным препаратом оценивается в динамике по достижению 30%, 50% и 70% улучшения по данным критериям [Mease PJ. Psoriatic Arthritis: update on pathophysiology, assesment and management. Ann Rheum Dis. 3011;70 Suppl:77-84. doi: 10.1136/ard.3010.140582].

ПсА имеет многофакторную природу и многоступенчатый патогенез, в котором задействована система антиоксидантной защиты. Показатели антиоксидантной системы включают: каталазу, супероксиддисмутазу (СОД), общую антиоксидантную активность (ОАА) плазмы крови, общую окислительную способность сыворотки крови (ООС), церуллоплазмин и многие другие. Общая антиоксидантная активность (суммарный антиоксидантный статус) определяется присутствием антиоксидантных ферментов (СОД, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза) и антиоксидантов неферментного действия (альбумин, трансферрин, металлоioneины, мочевиная кислота, липоевая кислота, глутатион, убихинол, витамины Е и С, каротиноиды) [Бабенкова И.В., Буравлев Е.А., Буравлева К.В., Теселкин Ю.О. Определение антиоксидантной активности плазмы крови в экспериментальных и клинических исследованиях. Евразийский Союз Ученых, 2015]. Элементы антиоксидантной системы в норме препятствуют избыточному образованию и накоплению радикалов кислорода, их

уровень при ПсА имеет стойкую тенденцию к снижению ввиду хронического системного воспаления, поддерживаемого провоспалительными цитокинами и иммунными клетками [Чанчаева Е.А., Айзман Р.И., Герасев А.Д. Современное представление об антиоксидантной системе организма человека. Экология человека, 2013 г.]. Изучение показателей антиоксидантной системы при ПсА является весьма перспективным, поскольку позволяет судить не только о тяжести протекаемого процесса, но и о состоянии пациентов в динамике - нами было отмечено, что при эффективном лечении ПсА происходит повышение уровня показателей антиоксидантной защиты организма.

Известен способ оценки тяжести псориатического артрита, включающий в себя определение в сыворотке крови показателей антиоксидантной системы - каталазной активности лейкоцитов (КА) и антиоксидантной активности плазмы крови (ОАА). Антиокислительная активность плазмы крови исследуется в стадии обострения ПсА по методу Клебанова Г.И., каталазная активность лейкоцитов определяется йодометрическим методом. При обработке полученных данных авторами было обнаружено снижение обоих исследуемых показателей. Снижение показателей антиоксидантной системы (КА и ОАА) служит диагностическим признаком тяжести протекаемого процесса [Гострова С.В., Кульдагова Л.Ф., Хараева З.Ф. Активность антиоксидантной системы крови больных псориазом // Успехи современного естествознания. - 3003. - №12. - С. 41-42].

Прототипом изобретения является способ оценки эффективности лечения ПсА с помощью определения в сыворотке крови скорости оседания эритроцитов и содержания С-реактивного белка в динамике 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.]. Однако этот метод лишь косвенно отражает активность антиоксидантной системы. Кроме того, 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 состояния антиоксидантной защиты организма.

Технический результат - повышение точности оценки, упрощение способа.

Предлагаемый способ оценки эффективности лечения осуществляется следующим образом: у больных псориатическим артритом в день поступления и на 30 день лечения проводят забор венозной крови и в сыворотке крови определяют общий антиоксидантный статус сыворотки крови (ОАС), а также кислородные эритроцитарные показатели - содержание ферментов супероксиддисмутазы (СОД), глутатинредуктазы (ГПР) и глутатионпероксидазы (ГП). Исследование проводят утром натощак, перед забором крови всеми пациентами соблюдается отказ от пищи (ночное голодание) не менее 8 часов. В модельную систему, содержащую субстрат окисления (акцептор водорода, метиленовую синь) добавляют сыворотку крови пациента, содержащую антиоксиданты (СОД, ГПР, ГП). Это приводит к уменьшению окисления субстрата окисления и уменьшению образования радикалов, которое регистрируется с помощью реакции хемилюминесценции (ХЛ). Количественную оценку ОАС выражают через стандартный антиоксидант (водорастворимый аналог витамина Е). Рассчитывают отношение значения каждого показателя, полученного на 30-ый день лечения, к значению данного показателя в день поступления (значение ОАС на 30-ый день делят

на значение ОАС в день поступления и т.д.). Далее рассчитывают среднее значение от суммы полученных отношений всех показателей. При среднем значении, равном 1,5 и более, лечение признают эффективным. При среднем значении менее 1,5 лечение признают неэффективным.

- 5 Предлагаемым способом была проведена оценка эффективности проводимого лечения у 85 больных, у 45 пациентов терапия была эффективной, у 40 признана неэффективной. В ходе проведенной работы ретроспективный анализ результатов обследования больных ПсА на 30 день лечения у пациентов без положительной динамики было зафиксировано повышение показателей антиоксидантной системы менее чем в
10 1,5 раза ($n=40$), а у пациентов с положительной динамикой при лечении определялось увеличение показателей в 1,5 раза и более ($n=45$). Различия считались статистически значимыми при уровне критерия «р» менее 0,05 (Таблица).

Предлагаемое изобретение иллюстрируется следующими клиническими примерами.

Пример 1.

- 15 Больной №1, 47 лет, диагноз - псориатический артрит, дистальная форма, ладонно-подошвенный псориаз. Давность псориаза - 21 год, давность псориатического артрита - 3,5 года. Рецидивы заболевания в холодное время года, во время рецидивов находится на госпитализации.

- При поступлении был произведен забор венозной крови для определения ОАС, а
20 также содержания СОД, ГР и ГП. Содержание ОАС составило - 1,3 ммоль/л, СОД - 912 Ед/г Нб, ГР - 2,3 Ед/г Нб, ГП - 43 Ед/г Нб (при норме ОАС 1,50 - 2,75 ммоль/л, ГП - 29,6-82,9 Ед/г Нб, ГР - 2,5 - 6,0 Ед/г Нб, СОД - 1092-1817 Ед/г Нб).

- На фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами и метотрексатом, содержание ОАС составило 1,97 ммоль/л (повысилось в 1,51 раз), СОД
25 - 1379 Ед/г Нб (повысилось в 1,51 раз), ГР - 3,46 Ед/г Нб (повысилось в 1,50 раз), ГП - 66 Ед/г Нб (повысилось в 1,53 раза). Таким образом, среднее значение суммы данных отношений $((1,51+1,51+1,50+1,53):4=6,05:4)$ составляет 1,51, следовательно, проводимое лечение является эффективным. К моменту выписки у пациента спала отечность дистальных межфаланговых суставов, боль и скованность в суставах не беспокоила.
30 Следующая госпитализация состоялась только через 7 месяцев после выписки.

Пример 2.

- Больной №2, 41 год, диагноз - псориатический артрит, полиартритическая (ревматоидоподобная) форма, распространенный бляшечный псориаз. Давность
псориаза - 16 лет, давность псориатического артрита - 6,7 лет. Рецидивы заболевания
35 связывает со стрессом и условиями работы, во время рецидивов находится на госпитализации. При поступлении был произведен забор венозной крови для определения ОАС, СОД, ГР и ГП. Содержание ОАС составило - 0,9 ммоль/л, СОД - 676 Ед/г Нб, ГР - 1,9 Ед/г Нб, ГП - 41 Ед/г Нб (при норме ОАС 1,50 - 2,75 ммоль/л, ГП - 29,6-82,9 Ед/г Нб, ГР - 2,5 - 6,0 Ед/г Нб, СОД - 1092-1817 Ед/г Нб).

- 40 На фоне базисной противовоспалительной терапии содержание ОАС составило - 1,45 ммоль/л (повысилось в 1,61 раз), СОД - 1100 Ед/г Нб (повысилось в 1,62 раза), ГР - 2,43 Ед/г Нб (повысилось в 1,27 раз), ГП - 58 Ед/г Нб (повысилось в 1,41 раз). Таким образом, среднее значение суммы данных отношений $((1,61+1,62+1,27+1,41):4=5,91:4)$ составляет 1,47, следовательно, проводимое лечение является неэффективным. К 30-му
45 дню у пациента уменьшились (но не были купированы полностью) отечность и скованность вовлеченных суставов, сохранялась боль в энтезисах. Больному дополнительно были назначены системные кортикостероиды и электрофорез с новокаином. Следующая госпитализация состоялась через 4 месяца после выписки.

Пример 3.

Больной №3, 45 лет, диагноз - псориатический артрит, листовидная форма, вульгарный псориаз. Давность псориаза - 26 лет, давность псориатического артрита - 8 лет.

Заболевание связывает с отягощенной наследственностью, во время рецидивов находится на госпитализации. При поступлении был произведен забор венозной крови для определения ОАС, СОД, ГР и ГП. Содержание ОАС составило - 0,8 ммоль/л, СОД - 725 Ед/г Нб, ГР - 2,0 Ед/г Нб, ГП - 33 Ед/г Нб (при норме ОАС 1,50 - 2,75 ммоль/л, ГП - 29,6 - 82,9 Ед/г Нб, ГР - 2,5 - 6,0 Ед/г Нб, СОД - 1092-1817 Ед/г Нб).

На фоне терапии метотрексатом в комбинации с системными глюкокортикостероидами содержание ОАС составило - 1,28 ммоль/л (повысилось в 1,6 раз), СОД - 1015 Ед/г Нб (повысилось в 1,4 раза), ГР - 3,4 Ед/г Нб (повысилось в 1,7 раза), ГП - 42,9 Ед/г Нб (повысилось в 1,3 раза). Таким образом, среднее значение суммы данных отношений $((1,6+1,4+1,7+1,3):4=6,0:4)$ составляет 1,5, следовательно, проводимое лечение является эффективным. К 30-му дню у пациента были полностью купированы отеки и скованность вовлеченных суставов. Следующая госпитализация состоялась через 6 месяцев после выписки.

Использование данного способа повысит качество оказываемого лечения при псориатическом артрите, поскольку позволяет своевременно выявлять эффективность или недостаточную эффективность проводимой терапии.

Таблица

**Показатели активности антиоксидантной системы
у больных ПсА до и на 30-ый день лечения**

Группы обсле- дуе- мых	Референ- тные значени- я	1 группа (n=40) 1 день	2 группа (n=45) 1 день	Крите- рий р	1 группа (n=40) 30 день	2 группа (n=45) 30 день	Крите- рий р
ОАС (ммоль/л) , М±m	1,50- 2,75	1,56±0,01	1,4±0,06	<0,05	2,08±0,07	2,38±0,11	<0,05
ГР Ед/г Нб, М±m	2,5-6,0	2,42±0,07	2,11±0,11	<0,01	3,12±0,12	3,52±0,16	<0,01
ГП Ед/г Нб, М±m	29,6- 82,9	31,87±0,7 2	30,29±0,2 5	<0,05	39,25±3,9 1	48,49±2,0 3	<0,05
СОД Ед/г Нб, М±m	1092- 1817	839,35±5, 01	821,65±4, 01	<0,05	1212,47± 6,02	1452,3±7, 98	<0,05

Примечание: ПсА – псориатический артрит, ОАС - общий антиоксидантный статус, ГР – глутатионредуктаза, ГП – глутатионпероксидаза, СОД – супероксиддисмутаза, М – среднее значение, m – среднее квадратичное отклонение, Ед/г Нб – единиц на грамм гемоглобина, 1 группа – пациенты с неэффективной терапией, 2 группа – пациенты с эффективной 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 общий антиоксидантный статус, содержание супероксиддисмутазы, глутатинредуктазы и глутатионпероксидазы, рассчитывают отношение значения каждого показателя, полученного на 30-й день лечения, к его значению в день поступления, затем среднее значение от суммы полученных отношений всех показателей, и при среднем значении, равном 1,5 и более, лечение признают эффективным, при среднем значении менее 1,5 лечение признают неэффективным.

10

15

20

25

30

35

40

45