



УКРАЇНА

(19) UA (11) 65974 (13) U  
(51) МПК  
G01N 33/48 (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ЮВЕНІЛЬНОГО РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

1

(21) u201104287

(22) 08.04.2011

(24) 26.12.2011

(46) 26.12.2011, Бюл.№ 24, 2011 р.

(72) ДУДНИК ВЕРОНІКА МИХАЙЛІВНА, ВИЖГА  
ЮЛІЯ ВІТАЛІВНА(73) ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА

2

(57) Спосіб ранньої діагностики ювенільного ревматоїдного артриту, що передбачає проведення комплексного клініко-біохімічного обстеження дітей, який **відрізняється** тим, що у хворих дітей досліджують вміст антитіл до модифікованого цитрулінованого віментину у сироватці крові і при значенні показника > 20 Од/мл верифікують наявність захворювання.

Корисна модель належить до медицини та може використовуватись у практиці дитячих ревматологів для ранньої діагностики ювенільного ревматоїдного артриту,

В країнах світу та в Україні спостерігається зростання частоти запальних та дегенеративних уражень суглобів, у тому числі ювенільного ревматоїдного артриту (ЮРА, клас XIII, М 08.0). Лише в 23,4% випадків діагноз ЮРА встановлюється під час першого звернення до лікаря [Самсыгина Г. Практическое руководство по детским болезням. - М. 2009. - 366 с].

Провідне значення у діагностиці ЮРА донедавна надавалось показникам гуморального імунітету (присутність у крові та синовіальній рідині пацієнтів імуноглобулінів класу А, М, G, ревматоїдного фактора, антинуклеарних антитіл, циркулюючих імунних комплексів). Разом з тим, показники вмісту сироваткових імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів не мають достатньої специфічності та чутливості для діагностики різних варіантів захворювання [Марушко Т. В. Ювенільний ревматоїдний артрит: особливості діагностики та лікування. - К.: 2006. - 41 с].

Останнім часом значна кількість досліджень присвячена вивченню клінічної та діагностичної ролі антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (анти-ЦЦП). Так, доведена їх роль у патогенезі ЮРА, а виявлення анти-ЦЦП описується як маркер несприятливого перебігу захворювання. На думку деяких дослідників, можливими справжніми імуногенами при ювенільному ревматоїдному артриті є цитруліновані  $\alpha$ - та  $\beta$ -ланцюги фібрину в синовіальній тканині, цитрулінований білок віментин та пептиди у складі колагену I і II типу [Dejaco

C. Diagnostic value of antibodies against a modified citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis // Arthritis Research Therapy. - 2006. - vol.8. - P.119.]. Віментин являє собою білок цитоскелету різних і типів клітин, зокрема ендотелію, фібробластів, хондроцитів та остеоцитів, що синтезується та модифікується під регуляцією прозапальних та протизапальних цитокінів. Цитрулінування віментину ферментами призводить до зміни структури білка та росту епітопів-мішеней, пов'язаних з ЮРА. В процесі досліджень була досліджена ізоформа природного походження, специфічна лише для пацієнтів з ЮРА. На відміну від циклічного цитрулінованого пептиду, який активно досліджувався останніми роками, цитрулінований віментин має ряд переваг, серед яких значно вища чутливість та специфічність методу [Gupta R. Anti-cyclic Citrullinated Peptide Antibodies in Juvenile Idiopathic Arthritis // Indian Journal of Pediatrics. - 2010. - 77. - P. 41-44.].

У низці досліджень як вітчизняних, так і закордонних вчених, було продемонстровано, що чутливість та специфічність даного методу для діагностики ЮРА сягає 96-99 % та значно перевищує такі показники РФ - 40-60 %. Окрім того, антитіла до модифікованого цитрулінованого віментину (анти-МЦВ) виявляються у 50-60 % хворих, серонегативних по РФ. Окрім того, вміст анти-МЦВ у сироватці крові хворих на ЮРА може виявлятися ще за 2-3 роки до появи перших клінічних ознак захворювання. Враховуючи такі результати, визначення анти-МЦВ може сприяти ранній діагностиці ЮРА, виділенню контингенту хворих з гіршим прогнозом відносно прогнозування суглобових деструкцій, своєчасному призначенню адекватної

(19) UA (11) 65974 (13) U

базисної терапії [Wagner Ernst Antibody against mutated citrullinated vimentin: a new sensitive marker in the diagnosis of rheumatoid arthritis // Rheumatology International. - 2009. - 29. - P. 1315-1321.].

Проте дослідження вмісту анти-МЦВ при різних варіантах перебігу ЮРА та різній тривалості захворювання до теперішнього часу в Україні не проводилось.

В основу корисної моделі «Спосіб ранньої діагностики ювенільного ревматоїдного артриту» поставлена задача дослідити вміст анти-МЦВ в сироватці крові дітей, хворих на ЮРА та його залежність від тривалості захворювання, тим самим прискоривши діагностику, що поглиблено та комплексно не використовувалось в дитячій ревматології.

Поставлена задача вирішується способом, який полягає в тому, що проводять комплексне клініко-біохімічне дослідження дітей, хворих на ЮРА в якому, окрім традиційних показників активності запального процесу, серологічної характеристики захворювання, визначають вміст анти-МЦВ у сироватці крові.

На підставі обстеження 46 дітей, хворих на ЮРА (суглобова форма захворювання) та 30 практично здорових дітей, було виявлено, що у хворих дітей спостерігається достовірне підвищення вмісту анти-МЦВ в сироватці крові. Так, у дітей, хворих на ЮРА вміст анти-МЦВ перевищував референтні значення контрольної групи практично здорових дітей у 67,4% і коливався в межах 23,4 - 197,5 Од/мл. В той же час, у жодної дитини контрольної групи не було виявлено підвищення рівня анти-МЦВ в сироватці крові і показник коливався в межах 1,4 - 12,7 Од/мл. У дітей з тривалістю захворювання до 24 місяців, підвищення вмісту анти-МЦВ спостерігалось у 63,6 %, а з тривалістю захворювання понад 24 місяці - у 70,8 % пацієнтів. Результати проведеного дослідження продемонстрували відмінність вмісту анти-МЦВ у дітей з

ЮРА та у практично здорових дітей. Також відмічається незначне підвищення вмісту анти-МЦВ у сироватці крові зі збільшенням тривалості захворювання на ЮРА.

Спосіб ранньої діагностики ЮРА, що передбачає комплексне проведення клініко-біохімічного обстеження дітей, відрізняється тим, що у хворих дітей досліджують вміст анти-МЦВ у сироватці крові і при значенні показника > 20 Од/мл верифікують наявність захворювання.

Отримані нами дані свідчать про явне підвищення вмісту анти-МЦВ у сироватці крові дітей, хворих на ЮРА.

Клінічний приклад. Хвора П., 4 роки, протягом 7 місяців перебуває під спостереженням у дитячого ревматолога з приводу ЮРА, суглобової форми, моноартриту, швидко прогресуючого перебігу, серонегативного варіанта, Акт. I, Рентг. I, ФН I. За останні 2 місяці від початку захворювання явища гоніту помірно зменшились, болючість у суглобі зберігається (2 бали за шкалою Річі), набряк зменшився, ранкова скутість до 1 години. При визначенні вмісту анти-МЦВ у сироватці крові отриманий результат складає 48,6 Од/мл, в той же час ревматоїдний фактор - негативний.

Клінічний приклад. Хворий Г., 14 років, хворіє протягом 3 років, діагноз: ЮРА, суглобова форма, поліартрит, швидкопрогресуючий перебіг, серонегативний варіант, Акт. II, Рентг. II, ФН II. За останні 6 міс. захворювання спостерігається картина клінічної ремісії. Вражені суглоби безболісні при пальпації, не набряклі, ранкова скутість не більше 30 хвилин. При визначенні вмісту анти-МЦВ у сироватці крові отриманий результат - 28,8 Од/мл, ревматоїдний фактор - негативний.

Запропонований метод визначення вмісту анти-МЦВ у сироватці крові дітей, хворих на ЮРА, може використовуватись з метою диференціального діагнозу суглобового синдрому у дітей, для ранньої діагностики ЮРА.