

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044210**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.07.31

(51) Int. Cl. **G01N 33/68 (2006.01)**
G01N 33/82 (2006.01)

(21) Номер заявки
202100259

(22) Дата подачи заявки
2021.03.18

(54) **СПОСОБ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА**

(43) **2022.09.30**

(96) **2021/005 (AZ) 2021.03.18**

(71)(72)(73) Заявитель, изобретатель и
патентовладелец:

**БАБАЕВА ГЮЛОСТАН ГАМИД
КЫЗЫ (AZ)**

(56) БАБАЕВА Г.Г. и др. Новый подход к оценке
клинического состояния больных с язвенным
колитом и болезнью Крона. Экспериментальная
и клиническая гастроэнтерология, 2019, 162(2),
с. 19-23, с. 19, абзац 3, с. 21, таблица 2, страница
22, колонка 1, абзац 1

RU-C1-2647838

RU-C1-2602300

RU-C1-2339956

US-B2-10023918

US-B2-7759079

(57) Предложен новый способ оценки степени тяжести состояния больных с язвенным колитом и болезнью Крона на основе количественного определения витамина D в крови и фекального кальпротектина. Определяемые параметры показаны в табл. 2 описания изобретения. В таблице представлено значение параметров в балльной системе: N - нормальные значения показателя; коэффициенты выше 1 - увеличение значений результатов по отношению к верхней границе нормы, а коэффициенты ниже 1 - уменьшение значений результатов по отношению к нижней границе нормы. Полученные данные указывают на степень тяжести состояния больного. При этом суммарные показатели в пределах до 1 балла соответствуют клинико-эндоскопической ремиссии, от 1 до 2 - легкому, от 2 до 3 - среднему, от 3 баллов и выше - тяжелому состоянию больного. Пороговые значения рецидивирования для витамина D <45,6 нг/мл, а для фекального кальпротектина >88 мкг/г.

044210

B1

044210

B1

Изобретение относится к медицине, а именно к области внутренних болезней, и предназначено для диагностики воспалительных заболеваний кишечника (язвенного колита и болезни Крона).

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включающие в себя болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), являются актуальной проблемой современной медицины. Это обусловлено не только повсеместным ростом заболеваемости, но также тяжестью течения заболевания с большим процентом инвалидизации пациентов. Немаловажное значение имеет возрастающая стоимость лечения, особенно ввиду развития гормонально-рефрактерных и гормонально-зависимых форм заболевания. Одним из факторов, влияющих на стоимость лечения, является необходимость проведения повторных дорогостоящих методов исследования (эндоскопия с обязательным патоморфологическим исследованием, компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная (МРТ) томографии и др.). Помимо этого, необходимо учитывать и психологические сложности, возникающие у больных, при проведении данных медицинских манипуляций.

Наряду с этим, клиничко-лабораторная диагностика в соответствии с общепринятыми протоколами ЕССО (European Crohn's and Colities Organisation) основывается в основном на измерении уровней двух маркерах - "С"-реактивного белка (СРБ) в крови и фекального кальпротектина (К). Следует отметить, что оба данных параметра не являются строго специфичными для данной группы заболеваний и могут меняться при целом ряде схожих патологий. Так, СРБ повышается практически при всех воспалительных заболеваниях различных систем органов, а фекальный кальпротектин возрастает при некоторых патологиях кишечника (туберкулез, колоректальный рак, цитомегаловирусный колит и др.). Одновременно, в литературе имеется обширный материал, посвященный изучению других маркеров повреждения при ВЗК. Так, были проведены исследования по изучению роли маркера поражения целостности эндотелия сосудов - гомоцистеина - при ВЗК (Sabiye Akbulut, Emin Altiparmak, Firdevs Topal, Ersan Ozaslan, Metin Kucukazman, Ozlem Yonem. Increased levels of homocysteine in patients with ulcerative colitis. *World J. Gastroenterol.* May 21, 2010, 16 (19):2411-2416/Published online May 21, 2010. doi: 10.3748/wjg.v16.i19.2411; Danuta Owczarek et al. Homocysteine in patients with inflammatory bowel diseases. August 2014 *Przegląd Lekarski*, 71(4):189-92). Есть сообщения о повышении содержания микроальбумина в моче как проявление внекишечных осложнений данных патологий (N. Mahmud, J. Stinson, M.A. O'Connell, T.J. Mantle, P.W.N. Keeling, J. Feely, D.G. Weir, D. Kelleher. Microalbuminuria in inflammatory bowel disease. December 1994. *Gut* 35(11):1599-604/DOI: 10.1136/gut.35.11.1599). Многочисленные публикации посвящены изучению роли витамина D (Ole Haagen Nielsen, Thomas Irgens Hansen, John Mark Gubatan, Kim Bak Jensen, Lars Rejnmark. Managing vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease. *Frontline Gastroenterology*, 2019; 10:394-400. doi: 10.1136/flgastro-2018-101055).

Вместе с тем, в доступной литературе, заявители не нашли указаний на методики, позволяющие оценить состояние тяжести больного без необходимости проведения дорогостоящих инструментальных исследований или же пороговые значения для показателей для выявления рецидивирования заболевания.

Задачей изобретения является разработка системы оценки степени тяжести клинического течения заболевания с использованием дополнительных лабораторных маркеров, в частности пороговых значений для рецидивирования.

Поставленная задача решается тем, что способ оценки степени тяжести больных с воспалительными заболеваниями кишечника осуществляется на основе определения лабораторных показателей витамина D в крови и фекального кальпротектина.

Материал и методы. Из более 300 больных с установленным диагнозом ВЗК после исключения лиц с выраженными коморбидными состояниями были отобраны 183 пациента, согласившихся на проведение обследования. Средний возраст больных составил $42,3 \pm 3,8$ лет (от 17 до 60). По половому признаку было 102 мужчин и 81 женщина. У 104 больных был установлен диагноз БК и у 79 - ЯК. Степень тяжести состояния больных определялась в соответствии с принятыми протоколами (Meyo, HBS при БК и TW при ЯК) на основании результатов клинического, эндоскопического и патоморфологического исследований.

167 больных обследованы амбулаторно, а 16 - в стационарных условиях. Больные находились под динамическим наблюдением в среднем $14,2 \pm 3,8$ месяцев (от 9 до 36). В процессе динамического наблюдения в данной группе больных проведено 250 исследований с сопоставлением результатов.

У всех больных, помимо проводимого в соответствии со стандартами ЕССО обследования, дополнительно определяли количественный показатель в крови уровня витамина D и фекальный кальпротектин.

Полученные результаты дополнительных лабораторных показателей сопоставлялись со стандартно установленной степенью тяжести течения заболевания с использованием информационной технологии многоуровневого интеллектуального мониторинга. Использовался метод группового учета аргументов (GMDH - group method of data handling).

Также применялись общепринятые методы описательной статистики с расчетом средних арифметических величин признака (M), стандартного отклонения (σ), ошибки средней (m). Коэффициент t Стьюдента использовали при сравнении количественных величин в группах, определяли вероятность ошибки (p); межгрупповые различия считали статистически значимыми при вероятности справедливости ну-

левой гипотезы об отсутствии различия между группами ($p < 0,05$). Для установления связи между показателями вычисляли коэффициент корреляции Пирсона (r).

Результаты исследования. В табл. 1 представлено распределение изучаемых показателей в зависимости от степени тяжести клинического течения заболевания.

Таблица 1

| N | вит. D (N 30-100 нг/мл) | Фекальный кальпротектин (N до 50 мкг/г) | Степень тяжести ^x |
|----|----------------------------|--|------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1 | 21.5 | 2437 | 111 |
| 2 | 30.4 | 381 | 0 |
| 3 | 32.1 | 33 | 0 |
| 4 | 14.9 | 1180 | 1 |
| 5 | 32.9 | 184 | 11 |
| 6 | 19.9 | 22 | 0 |
| 7 | 18.5 | 208 | 11 |
| 8 | 15.0 | 2408 | 11 |
| 9 | 20.0 | 540 | 11 |
| 10 | 13.6 | 234 | 111 |
| 11 | 32.0 | 66 | 0 |
| 12 | 20.7 | 10 | 0 |
| 13 | 13.7 | 42 | 0 |
| 14 | 13.0 | 58 | 11 |
| 15 | 14.7 | 64 | 11 |
| 16 | 25.1 | 757 | 111 |
| 17 | 30.4 | 197 | 1 |
| 18 | 22.9 | 127 | 0 |
| 19 | 15.4 | 64 | 0 |
| 20 | 16.4 | 122 | 1 |
| 21 | 22.3 | 101 | 0 |
| 22 | 11.6 | 83 | 1 |
| 23 | 14.9 | 49 | 1 |
| 24 | 11.1 | 30 | 0 |
| 25 | 21.4 | 94 | 1 |
| 26 | 19.8 | 103 | 0 |
| 27 | 14.2 | 2170 | 11 |
| 28 | 21.4 | 2372 | 111 |
| 29 | 31.1 | 105 | 0 |
| 30 | 9.2 | 25 | 1 |

^x0 - соответствует клинко-эндоскопической ремиссии;

1 - легкое течение заболевания;

11 - средняя тяжесть течения заболевания;

111 - тяжелое течение заболевания.

Во время проведения анализа выявлена корреляционная связь между уровнем изучаемых лабораторных показателей и степенью тяжести клинического течения заболевания ($r=0.8643$). При этом не выявлено статистически достоверной разницы между группами больных с ЯК и БК, а также между пациентами разных полов ($p > 0,05$). В обобщенном виде данную корреляционную связь можно выразить в виде табл. 2.

Таблица 2

| Лаб.тест/ степень тяжести | Норма | Легкая степень | Умеренная степень | Тяжелая степень | Порог рецидива |
|---------------------------|-------|----------------|-------------------|-----------------|----------------|
| Витамин D | N | 0.7 N | 0.4 N | < 0.4 N | <45,6 нг/мл |
| Фекальный кальпротектин | N | 2 N | 3 N | > 3 N | >88 мкг/г |
| Баллы | 0 | 1 | 2 | 3 | |

В данной простой для исчисления таблице представлено значение измененных параметров в балльной системе. При этом N - соответствует нормальным значениям показателя; коэффициенты выше 1 предполагают соответствующее увеличение значений полученных результатов по отношению к верхней границе нормы, а коэффициенты ниже 1 предполагают соответствующее уменьшение значений полученных результатов по отношению к нижней границе нормы.

Примеры расчета.

1. Значение витамина D, равное 11, соответствует 3 баллам ($30 \times 0,4 = 12$; норма от 30 до 100 нг/мл);

2. Значение фекального кальпротектина 152 соответствует 3 баллам ($50 \times 3 = 150$; норма до 50 мкг/г).

Таким образом, при проведении соответствующего подсчета получаем данные, указывающие на степень тяжести состояния больного на данный момент. При этом показатели, находящиеся в пределах до 1 балла, соответствуют клинко-эндоскопической ремиссии, от 1 до 2 баллов - легкому, от 2 до 3 баллов - среднему, а от 3 баллов и выше - тяжелому состоянию больного.

При этом анализ данных по методу GMDH выявил разную степень значимости изучаемых параметров для каждого конкретного случая с учетом фенотипических особенностей течения заболевания. Только значения фекального кальпротектина >88 мкг/г и витамина D менее 45,6 нг/мл оказались универсальными по значимости и являлись независимыми предикторами ухудшения состояния.

Научно-практическое значение. Выше указывалось, что ВЗК, характеризующееся как хронически-рецидивирующим, так и хронически-непрерывным течением, требует постоянного пристального контроля состояния больного, выражающегося в проведении повторных (не менее 2 раз в год) дорогостоящих манипуляций. Кроме того, данные манипуляции требуют особой подготовки больного, что ухудшает приверженность больного к обследованию и лечению (комплаинс).

Предложенная заявителями методика определения степени тяжести состояния больных имеет следующие преимущества:

- 1) быстрота определения - результаты определяются в течение рабочей смены врача (в режиме реального времени);
- 2) простота проведения - необходимо только взять на исследование анализы;
- 3) высокий комплаинс больных - отсутствие тягостных для больного исследований;
- 4) экономическая целесообразность;
- 5) возможность предупреждения рецидива заболевания (например, по уровню содержания витамина D в крови и фекального кальпротектина).

Предлагаемая методика не подменяет собой другие методы исследования и может быть применена лишь у больных с предварительно установленным диагнозом язвенного колита и болезни Крона с целью мониторинга динамики развития патологического процесса. Относительная дешевизна, скорость и простота подсчета данного индекса обуславливают актуальность его использования, прежде всего в ежедневной амбулаторной практике.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ оценки степени тяжести состояния больных с язвенным колитом и болезнью Крона, заключающийся в количественном определении витамина D в крови и фекального кальпротектина, при количественных значениях витамина D менее 45,6 нг/мл и фекального кальпротектина более 88 мкг/г делают вывод о рецидиве заболевания у пациентов.

