



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **93262**

(13) **U**

(51) МПК

G01N 33/48 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 03793**

(22) Дата подання заявки: **11.04.2014**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.09.2014**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.09.2014, Бюл.№ 18**

(72) Винахідник(и):

**Степанова Євгенія Іванівна (UA),
Колпаков Ігор Євгенович (UA),
Василенко Валентина Володимирівна (UA),**

**Вдовенко Віталій Юрійович (UA),
Литвинець Оксана Михайлівна (UA),
Кондрашова Валентина Григорівна (UA),
Леонович Олена Семенівна (UA)**

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ
НАУКОВИЙ ЦЕНТР РАДІАЦІЙНОЇ
МЕДИЦИНИ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ",
вул. Мельникова, 53, м. Київ-50, 04050 (UA)**

(54) СПОСІБ ФОРМУВАННЯ ГРУП РИЗИКУ З РОЗВИТКУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ СЕРЕД ДІТЕЙ, ЯКІ МЕШКАЮТЬ НА РАДІОАКТИВНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЯХ

(57) Реферат:

Спосіб формування груп ризику з розвитку ендотеліальної дисфункції серед дітей-мешканців радіоактивно забруднених територій включає дослідження стабільних метаболітів оксиду азоту в сироватці крові, термографічних показників ендотеліязалежної реакції судин на оклюзійну пробу. Додатково вимірюють вміст ¹³⁷Cs в організмі, підсумовують отримані результати, що градуйовані в балах, і розраховують показник ризику.

UA 93262 U

Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме до радіаційної педіатрії, і може бути використана для формування груп ризику з розвитку ендотеліальної дисфункції серед дітей, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях.

Спостереження за станом здоров'я дітей, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях, свідчать про те, що його рівень залишається низьким, а механізми погіршення остаточно не визначені.

Значне місце в цих механізмах з великою вірогідністю займають ендотеліальна дисфункція та порушення в системі оксиду азоту (NO).

У нечисленних експериментальних дослідженнях доведено, що малі дози радіації, отримані впродовж тривалого часу, спричиняють значні зміни в пулах стабільних метаболітів NO, що може бути причиною порушення NO-залежних фізіологічних функцій організму і маркером розвитку ендотеліальної дисфункції.

Загально прийнятим відображенням вмісту NO в організмі є рівні нітритів і нітратів, які досліджуються у сироватці крові методом, що базується на відновленні нітратів до нітритів з визначенням останніх реакцією з реактивом Грісса. Вміст стабільних метаболітів NO в сироватці крові може слугувати критерієм наявності ендотеліальної дисфункції.

Недостатня продукція NO, який синтезується в ендотеліальних клітинах судинної стінки, вважається однією з основних причин дисфункції ендотелію і поєднана з розвитком порушень в серцево-судинній, дихальній та інших системах організму. Разом з тим, його надлишкова продукція, за рахунок якої зберігається антимікробний ефект при запаленні, може перетворитися з ланки адаптації в ланку патогенезу і стати не менш небезпечним пошкоджуючим фактором для організму, ніж дефіцит NO.

Свідченням ендотеліальної дисфункції можна вважати як позитивні, так і негативні відхилення від норми стабільних метаболітів NO та їх сумарного показника.

Крім того, актуальною є проблема пошуку методів скринінгової діагностики ранніх ознак дисфункції ендотелію у дітей з вегетативними розладами з домінуючим серцево-судинним компонентом. З цією метою в педіатричній практиці все активніше використовуються методичні підходи доклінічної діагностики NO-залежної вазоактивної функції ендотелію.

Для оцінки функціонального стану ендотелію також використовують методичний підхід, який полягає в реєстрації реакції судин на тимчасове припинення кровопостачання і відомий в літературі під терміном "оклюзійна проба".

На сьогоднішній день в медицині використовується кілька способів діагностики дисфункції ендотелію [1-9]. Частина з цих способів являє собою модифікації біохімічних методів визначення стабільних метаболітів оксиду азоту та NO-синтазної активності [1-5]. Інші стосуються вивчення судинорозширюючої функції ендотелію інструментальними методами [6-9]. Проте серед них відсутні спроби визначення ендотеліальної дисфункції комплексними методами. Не ставилося завдання виділення груп ризику з її розвитку. Всі вони не спрямовані на визначення екогенної трансформації функцій ендотелію, зокрема при радіаційному впливі.

Відомий спосіб оцінки функціонального стану ендотелію у хворих на артеріальну гіпертензію і її церебральні ускладнення, вибраний нами як прототип, який полягає у визначенні показників сумарної концентрації нітрит- та нітрат-іонів, цитруліну, кількості десквамованих ендотеліоцитів в плазмі крові і розрахунку інтегрального показника ендотеліальної дисфункції за допомогою факторного аналізу [10].

Використання цього способу дозволяє зробити комплексну оцінку функціонального стану ендотелію, проте йому бракує точності, про що свідчить оцінка тільки сумарного показника стабільних метаболітів NO. Він має досить вузьку спрямованість і стосується тільки хворих на ускладнену артеріальну гіпертензію.

Іншим близьким прототипом запропонованого нами способу є спосіб визначення функціонального стану ендотелію мікросудин в осіб похилого віку шляхом визначення реакції судин на пробу з реактивною гіперемією [11]. Спосіб заснований на дослідженні судинорухової функції ендотелію на підставі визначення об'ємної швидкості шкірного кровотоку в області передпліччя до та після проведення проби з реактивною постоклюзійною гіперемією, яка виконувалася методом лазерної доплерівської флуометрії. Реактивна гіперемія створювалася шляхом перетискання судин плеча протягом 3 хвилин за допомогою тонометра з тиском в манжеті на 50 мм рт. ст. перевищуючим рівень систолічного артеріального тиску обстежуваного. Оцінювався рівень максимальної об'ємної швидкості кровотоку шкіри та час відновлення показників. Для оцінки функціонального стану ендотелію були розроблені критерії змін таких показників як приріст об'ємної швидкості кровотоку шкіри, час настання максимуму реактивної гіперемії, час відновлення початкової об'ємної швидкості кровотоку шкіри. Проба дозволяє

оцінити спроможність ендотелію до синтезу ендотеліальних факторів релаксації і відображає стан його судинорухової функції.

Недоліком цього способу також є достатньо вузька спрямованість, оскільки він розрахований для обстеження тільки осіб похилого віку. Він не дає можливості зробити комплексну оцінку функціонального стану ендотелію, оскільки здійснюється тільки інструментальним методом. Недоліком обох зазначених способів є те, що вони не розраховані на оцінку впливу екогенних факторів ризику, зокрема радіаційного, на функціональний стан ендотелію.

Задача, яку вирішує корисна модель, що заявляється, полягає у створенні простого, точного та доступного способу формування груп ризику з розвитку ендотеліальної дисфункції серед дітей, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях.

Поставлена задача вирішується тим, що визначається вміст ^{137}Cs в організмі, застосовуються лабораторно-інструментальні методи дослідження, як показники використовують градуйовані в балах величини, підсумовуючи які, розраховують показник ризику.

Спосіб здійснюють наступним чином. Проводять вимірювання вмісту ^{137}Cs (за допомогою лічильника випромінювання людини (ЛВЛ)).

Визначення стабільних метаболітів оксиду азоту в сироватці крові проводиться за методом L. Green, 1982 в модифікації О.А. Орлової та співав., 2003.

Проводиться термографічне дослідження ендотеліозалежної реакції судин з використанням оклюзійної проби.

Для цього застосовується індикатор ендотеліальної реактивності ІЕР-3 вітчизняного виробництва. Як сенсор температури у приладі використовується напівпровідниковий термоопір, вмонтований в наскірний датчик температури.

Під час вимірювання ендотеліозалежної постоклюзійної реакції судин досліджуваний знаходиться в сидячому положенні, опираючи руку на підлокітник крісла або лабораторний стіл. Напівпровідниковий сенсор приладу для реєстрації розташується під подушкою середнього пальця руки і фіксується в такому положенні спеціальним пристроєм. На плече досліджуваного накладається пневматична манжета стандартного тонометра. Оклюзійну пробу здійснюють за такою схемою: перші 3-5 хвилин фіксують вихідний рівень термографічного показника кровообігу. Другий етап проби - підвищення тиску в манжеті на 30-40 мм вище за систолічний тиск і підтримання його протягом 3 хв. Третій етап проби - зниження тиску в манжетці до 0 та реєстрація динаміки реактивної гіперемії.

Типова крива постоклюзійної гіперемії складається з вихідного рівня (А), періоду спаду термографічного показника кровообігу після початку оклюзії (Б) (стандартна тривалість 3 хв), періоду його підйому після відновлення кровообігу до вихідного рівня (В), періоду гіперкомпенсації понад вихідний рівень (Г) та періоду післядії (Д) рис. (см. додаток).

За результатами термографічного дослідження кожного пацієнта на міліметровому папері креслиться крива постоклюзійної гіперемії.

Визначаються наступні показники:

- тривалість періоду відновлення термографічного показника кровообігу до вихідного рівня після 3 хв оклюзії (ТПв, хв) (період В);

- тривалість періоду гіперкомпенсації понад вихідний рівень (ТПг, хв); (період Г);

- площа на графіку періоду гіперкомпенсації понад вихідний рівень термографічного показника кровообігу (ПлПг, мм^2).

Підсумовують отримані результати, градуйовані в балах за формулою:

$$\text{ПР} = \text{А} + \text{В} + \text{С} + \text{Д} + \text{Е} + \text{F} + \text{G},$$

де ПР - показник ризику

А - вміст ^{137}Cs в організмі: < 1000 Бк - 0 балів; 1000-3000 Бк - 1 бал; 3000-6000-2 бали; > 6000 Бк - 3 бали;

В - підвищення або зниження рівня нітритів в сироватці крові на 40,1 % і більше від нормальних значень (відхилення за межі діапазону фізіологічних коливань): так - 2 бали, ні - 0 балів;

С - підвищення або зниження рівня нітратів в сироватці крові на 49,8 % і більше від нормальних значень (відхилення за межі діапазону фізіологічних коливань): так - 1 бал, ні - 0 балів;

Д - підвищення або зниження сумарного показника вмісту стабільних метаболітів оксиду азоту в сироватці крові на 41,5 % і більше від нормальних значень (відхилення за межі діапазону фізіологічних коливань): так - 2 бали, ні - 0 балів;

Е - підвищення або зниження тривалості періоду відновлення термографічного показника кровообігу до вихідного рівня після 3 хв оклюзії (ТПв, хв) на 63,9 % і більше від нормальних значень (відхилення за межі діапазону фізіологічних коливань): так - 2 бали, ні - 0 балів;

5 F - підвищення або зниження тривалості періоду гіперкомпенсації (ТПг, хв) на 32,6 % і більше від нормальних значень (відхилення за межі діапазону фізіологічних коливань): так - 1 бал, ні - 0 балів;

Г - підвищення або зниження площі на графіку періоду гіперкомпенсації (ПлПг, мм²) на 34,1 % і більше від нормальних значень (відхилення за межі діапазону фізіологічних коливань): так - 1 бал, ні - 0 балів;

10 При значенні ПР 0-2 вважають, що дитина не має ризику виникнення ендотеліальної дисфункції; при ПР 3-5 дитину відносять до групи уваги; якщо ПР знаходиться в межах 6-9, дитину відносять до групи ризику; якщо ПР 10-12 - до групи підвищеного ризику.

15 Запропонований спосіб дозволяє віднести дитину до групи ризику або запідозрити наявність дисфункції ендотелію, використовуючи комплексне лабораторно-інструментальне обстеження. У способі відсутня суб'єктивність оцінки, використовуються математично чіткі показники. Він призводить до отримання однозначного і об'єктивного кінцевого критерію який дозволяє сформулювати відповідні групи спостереження, а отже визначити лікарську тактику. Цей спосіб відрізняється доступністю, відносною простотою виконання та невисокою собівартістю. При цьому він має задовільну чутливість 81,8 %, специфічність 63,5 % та загальну точність 74,8 %.

20 Приклад 1

Дитина Н., 14 років, постійно проживає в 3 зоні радіоактивного забруднення. Вміст ¹³⁷Cs в організмі становив 1110 Бк. Показники вмісту стабільних метаболітів NO в сироватці крові знаходилися в межах нормальних коливань: рівень нітритів + 21,6 %, нітратів + 16,8 %, сумарний показник + 36,1 % до середнього показника контролю. При аналізі показників ендотеліальної реакції судин на оклюзійну пробу відмічалася зниження тривалості періоду гіперкомпенсації (ТПг, хв) (- 34,7 % до середнього показника контролю). Показники тривалості періоду відновлення до вихідного рівня після оклюзії (ТПв, хв) і площі на графіку періоду гіперкомпенсації (ПлПг, мм²) знаходилися в межах нормальних коливань: відповідно + 48,1 % і - 23,8 % до середнього показника контролю.

30 А - вміст ¹³⁷Cs в організмі 1110 Бк (між 1000-3000 Бк) - 1 бал;

В - вміст нітритів в сироватці крові в межах нормальних коливань (+ 21,6 % до середнього показника контролю) - 0 балів;

С - вміст нітратів в сироватці крові в межах нормальних коливань (+ 16,8 % до середнього показника контролю) - 0 балів;

35 D - сумарний показник вмісту стабільних метаболітів NO в сироватці крові в межах нормальних коливань (+ 36,1 % до середнього показника контролю) - 0 балів;

Е - тривалість періоду відновлення термографічного показника кровообігу до вихідного рівня після оклюзії (ТПв, хв): в межах нормальних коливань (+ 48,1 % до середнього показника контролю) - 0 балів;

40 F - тривалість періоду гіперкомпенсації після оклюзійної проби (ТПг, хв): зниження за межі нормальних коливань: (- 34,7 % до середнього показника контролю) - 1 бал.

Г - площа на графіку періоду гіперкомпенсації (ПлПг, мм²): в межах нормальних коливань (- 23,8 % до середнього показника контролю) - 0 балів;

$$ПР = 1 + 0 + 0 + 0 + 0 + 1 + 0$$

45 Виходячи зі значення ПР = 2, дитину було віднесено до групи без ризику виникнення ендотеліальної дисфункції.

Приклад 2

50 Дитина В., 16 років, народилася і постійно проживає в 2 зоні радіоактивного забруднення. Вміст ¹³⁷Cs в організмі становив 4625 Бк. При аналізі вмісту стабільних метаболітів NO в сироватці крові вміст нітритів відхилився від діапазону нормальних коливань в бік зниження (- 48,6 % до середнього показника контролю), так само, як і сумарний показник вмісту стабільних метаболітів NO (- 50,7 % до середнього показника контролю). Вміст нітратів знаходився в межах нормальних коливань (- 46,8 % до середнього показника контролю). При аналізі показників ендотеліальної реакції судин на оклюзійну пробу відмічалася підвищення тривалості періоду відновлення (ТПв, хв) термографічного показника кровообігу після оклюзії до вихідного рівня (на + 76,8 % до середнього показника контролю). Показники тривалості (ТПг, хв) і площі на графіку (ПлПг, мм²) періоду гіперкомпенсації знаходилися в межах нормальних коливань (відповідно - 8,4 % і - 2,4 % до середнього показника контролю).

A - вміст ^{137}Cs в організмі 4625 Бк (між 3000-6000 Бк) - 2 бали;

B - вміст нітритів в сироватці крові: відхилення від нормального діапазону значень коливань в бік зниження (- 48,6 % до середнього показника контролю)-2 бали;

5 C - вміст нітратів в сироватці крові: в межах нормальних коливань (- 46,8 % до середнього показника контролю) - 0 балів;

D - сумарний показник вмісту стабільних метаболітів NO в сироватці крові: відхилення від нормальних значень в бік зниження (- 50,7 % до середнього показника контролю) - 2 бали;

10 E - тривалість періоду відновлення (ТПв, хв) термографічного показника кровообігу після оклюзії до вихідного рівня: перевищення нормальних значень (+ 76,8 % до середнього показника контролю) - 2 бали;

F - тривалість періоду гіперкомпенсації після оклюзійної проби (ТПг, хв): в межах нормальних значень (- 8,4 % до середнього показника контролю) - 0 балів;

G - площа на графіку періоду гіперкомпенсації (ПлПг, мм²): в межах нормальних коливань (- 2,4 % до середнього показника контролю) - 0 балів;

15 $\text{ПР} = 2 + 2 + 0 + 2 + 2 + 0 + 0$

Виходячи зі значення $\text{ПР} = 8$, дитину було віднесено до групи ризику з розвитку ендотеліальної дисфункції.

Приклад 3

20 Дитина А., 12 років народилася і постійно проживає в 2 зоні радіоактивного забруднення. Вміст ^{137}Cs в організмі становив 6105 Бк. При аналізі вмісту стабільних метаболітів NO в сироватці крові, вміст нітритів і сумарний показник вмісту стабільних метаболітів мали негативне відхилення від діапазону нормальних коливань (відповідно - 48,1 % і - 43,4 % до середніх показників контролю). Вміст нітратів знаходився в межах нормальних коливань (- 42,5 % до середнього показника контролю). При аналізі показників ендотеліальної реакції судин на оклюзійну пробу, спостерігалось підвищення тривалості періоду відновлення (ТПв, хв) термографічного показника кровообігу після оклюзії до вихідного рівня (+ 68,1 % до середнього показника контролю), а також тривалості періоду гіперкомпенсації (ТПг, хв) (+ 36,4 % до середнього показника контролю); показник площі на графіку періоду гіперкомпенсації (ПлПг, мм²) знаходився в межах нормальних коливань (+ 20,2 % до середнього показника контролю).

30 A - вміст ^{137}Cs в організмі 6105 Бк (> 6000 Бк) - 3 бали;

B - вміст нітритів в сироватці крові: відхилення за межі нормальних коливань в бік зниження (- 48,6 % до середнього показника контролю) - 2 бали;

C - вміст нітратів в сироватці крові: знаходиться в межах нормальних коливань (- 42,5 % до середнього показника контролю) - 0 балів;

35 D - сумарний показник вмісту стабільних метаболітів NO в сироватці крові: відхилення від нормальних значень в бік зниження (- 43,4 % до середнього показника контролю) -2 бали;

E - тривалість періоду відновлення (ТПв, хв) термографічного показника кровообігу після оклюзії до вихідного рівня: перевищення нормальних значень (+ 68,1 % до середнього показника контролю) - 2 бали;

40 F - тривалість періоду гіперкомпенсації (ТПг, хв) після оклюзійної проби: перевищення нормальних значень (+ 36,4 % до середнього показника контролю) - 1 бал;

G - площа на графіку періоду гіперкомпенсації (ПлПг, мм²): в межах нормальних коливань (+ 20,2 % до середнього показника контролю) - 0 балів;

45 $\text{ПР} = 3 + 2 + 0 + 2 + 2 + 1 + 0$

Виходячи зі значення $\text{ПР} = 10$ дитину було віднесено до групи підвищеного ризику з розвитку ендотеліальної дисфункції.

Джерела інформації:

50 1. Патент UA № 33643 А, 6А61В 5/00, А61В 3/00, опубліковано 15.02.2001, відібрано онлайн з бази даних сайту <http://www.ukrpatent.org>

2. Патент UA № 41003 А, G01N 33/48, G01N 33/52, C01B 21/20 опубліковано 15.02.2001, відібрано онлайн з бази даних сайту <http://www.ukrpatent.org>

3. Патент UA № 48857 А, G01N 33/53, G01N 33/573, опубліковано 15.08.2002, відібрано онлайн з бази даних сайту <http://www.ukrpatent.org>

55 4. Патент UA № 64964 А, А61В 5/0205, опубліковано 15.03.2004, відібрано онлайн з бази даних сайту <http://www.ukrpatent.org>

5. Патент UA № 67637 А, А61В 5/00, А61В 10/00, опубліковано 15.06.2004, відібрано онлайн з бази даних сайту <http://www.ukrpatent.org>

6. Патент UA № 69743 A, A61B 5/00, A61B 10/00, опубліковано 15.09.2004, відібрано онлайн з бази даних сайту <http://www.ukrpatent.org>

7. Патент UA № 28648 U, A61P 17/00, опубліковано 25.12.2007, відібрано онлайн з бази даних сайту <http://www.ukrpatent.org>

5 8. Патент RU № 2157089 C1, A61B 5/021, G01N 33/84, опубліковано 10.10.2000, відібрано онлайн з бази даних сайту <http://www.fips.ru>

9. Патент RU № 2301015 C2, A61B 5/02, опубліковано 20.06.2007, відібрано онлайн з бази даних сайту <http://www.fips.ru>

10 10. Патент RU № 2380705 C1, G01N 33/48, опубліковано 27.01.2010, відібрано онлайн з бази даних сайту <http://www.fips.ru>

11. Патент UA № 46415 A, 6 A61B 5/00, A61B 10/00, опубліковано 15.02.2002, відібрано онлайн з бази даних сайту <http://www.ukrpatent.org>

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

15

Спосіб формування груп ризику з розвитку ендотеліальної дисфункції серед дітей-мешканців радіоактивно забруднених територій, що включає дослідження стабільних метаболітів оксиду азоту в сироватці крові, термографічних показників ендотелійзалежної реакції судин на оклюзійну пробу, який **відрізняється** тим, що додатково вимірюють вміст ¹³⁷Cs в організмі, підсумовують отримані результати, що градуєвані в балах, і розраховують показник ризику за формулою:

20

$ПР = A + B + C + D + E + F + G$,

де ПР - показник ризику

25

A - вміст ¹³⁷Cs в організмі: < 1000 Бк - 0 балів; 1000-3000 Бк - 1 бал; 3000-6000 Бк - 2 бали; > 6000 Бк - 3 бали;

B - підвищення або зниження рівня нітритів в сироватці крові на 40,1 % і більше від нормальних значень (відхилення за межі діапазону фізіологічних коливань): так - 2 бали, ні - 0 балів;

C - підвищення або зниження рівня нітратів в сироватці крові на 49,8 % і більше від нормальних значень (відхилення за межі діапазону фізіологічних коливань): так - 1 бал, ні - 0 балів;

30

D - підвищення або зниження сумарного показника вмісту стабільних метаболітів оксиду азоту в сироватці крові на 41,5 % і більше від нормальних значень (відхилення за межі діапазону фізіологічних коливань): так - 2 бали, ні - 0 балів;

35

E - підвищення або зниження тривалості періоду відновлення термографічного показника кровообігу до вихідного рівня після 3 хв оклюзії (ТПв, хв) на 63,9 % і більше від нормальних значень (відхилення за межі діапазону фізіологічних коливань): так - 2 бали, ні - 0 балів;

F - підвищення або зниження тривалості періоду гіперкомпенсації (ТПг, хв) на 32,6 % і більше від нормальних значень (відхилення за межі діапазону фізіологічних коливань): так - 1 бал, ні - 0 балів;

40

G - підвищення або зниження площі на графіку періоду гіперкомпенсації (ПлПг, мм²) на 34,1 % і більше від нормальних значень (відхилення за межі діапазону фізіологічних коливань): так - 1 бал, ні - 0 балів;

при значенні ПР 0-2 вважають, що дитина не має ризику виникнення ендотеліальної дисфункції; при ПР 3-5 дитину відносять до групи уваги; якщо ПР знаходиться в межах 6-9, дитину відносять до групи ризику; якщо ПР 10-12 - до групи підвищеного ризику.

45

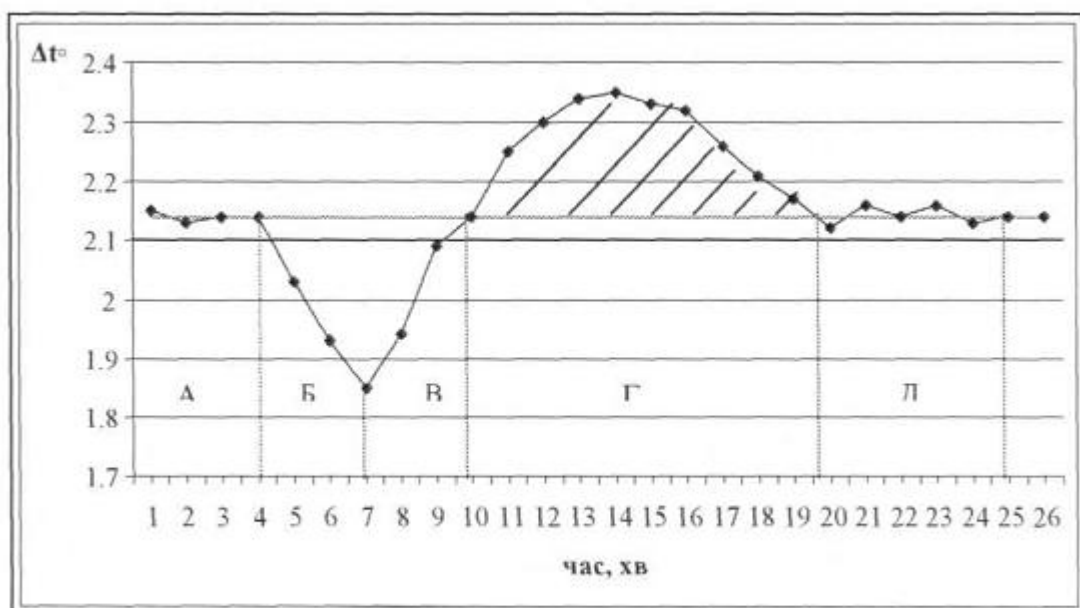


Рис. Типова крива постоклюзійної гіперемії

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601