



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **30185** (13) **U**
(51) МПК (2006)
A61B 5/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ОСТЕОПЕНІЧНОГО СИНДРОМУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ В РЕГІОНАХ З ПІДВИЩЕНИМ ВМІСТОМ ФТОРУ У ПИТНІЙ ВОДІ

1

(21) u200712821

(22) 19.11.2007

(24) 11.02.2008

(72) ЯРОШЕНКО НАТАЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА, UA,
КРЮЧКО ТЕТЯНА ОЛЕКСАНДРІВНА, UA, ШПЕХТ
ТЕТЯНА ВІКТОРІВНА, UA, ТКАЧЕНКО ОЛЬГА
ЯРОСЛАВІВНА, UA

(73) ЯРОШЕНКО НАТАЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА, UA,
КРЮЧКО ТЕТЯНА ОЛЕКСАНДРІВНА, UA, ШПЕХТ
ТЕТЯНА ВІКТОРІВНА, UA, ТКАЧЕНКО ОЛЬГА
ЯРОСЛАВІВНА, UA

(56)

2

(57) Спосіб діагностики остеопенічного синдрому у дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит, які проживають в регіонах з підвищеним вмістом фтору у питній воді, що включає дослідження параметрів метаболізму кісткової тканини, який **відрізняється** тим, що додатково проводиться визначення остеокальцину, як основного біохімічного маркера кісткового метаболізму, особливо в умовах хронічної фтористої інтоксикації, для ранньої діагностики остеопорозу та моніторингу антиостеопоротичної терапії.

Запропонований спосіб відноситься до галузі медицини, саме до педіатрії.

Для оцінки стану кісткової тканини, виразності остеопорозу, використовують найбільш доступну стандартну рентгенографію, за допомогою якої встановлюється рентгенологічна стадія кісткових утворень, залучених до патологічного процесу при ювенільному ревматоїдному артриті. Цей метод не є точним, оскільки не відтворює наявності остеопенічного синдрому на ранніх етапах захворювання, коли відбуваються біохімічні зміни в клітинах кісткової в бік появи остеопенії, а визначає зміни, коли 20-30% кісткової маси втрачено [Лукьянова Е.М., Омельченко Л.И. Ревматоидный артрит у детей. - Киев : Книга плюс, 2002. - 176с; Прохоров Е.В., Акимочкина Н.А. Остеопороз у детей // Здоровье ребенка. - 2006. - №1. - С.80-84].

Серед сучасних методів для оцінки стану кісткової тканини застосовують кількісну комп'ютерну томографію, що дозволяє здійснювати просторовий розподіл кортикальної та трабекулярної кістки, а також отримати об'ємні характеристики, дає можливість точно виміряти зміни кісткової маси на ранніх етапах [Власова И.С. Современные методы лучевой диагностики остеопороза // Вестник рентгенологии и радиологии. - 2002. - №1. - С.37-42]. Проте даний метод дає велике променеве навантаження, тому

в педіатричній практиці має обмеження.

Найбільш близьким до запропонованого є метод діагностики остеопенічного синдрому у дітей, який з 1994 року за рекомендаціями експертів ВОЗ визнаний золотим стандартом діагностики. В основі цього методу лежить рентгеновська двохенергетична денситометрія, за допомогою якої можливе дослідження осьового та периферичного ділянок скелету, що має високу чутливість і специфічність, точність, мінімальну дозу опромінення та швидкість дослідження. Має також програму, яка дозволяє визначити вміст мінералів у всьому скелеті, досліджує стан м'яких тканин (м'язової, жирової). В результаті сканування певної ділянки скелету проводиться вимірювання двох величин: площі поверхні, яка сканується і містить кістковий мінерал з метою обчислення проекційної мінеральної кісткової питомої ваги. За допомогою цього методу можна мати уяву про основні параметри щільності кісткової тканини.

Проте цей метод має недостатню ступінь ефективності, в зв'язку з тим, що не містить інформації відносно рівня кісткового метаболізму, який має велике значення у дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит, особливо в умовах фтористої інтоксикації, оскільки фтор має здатність замішувати кальцій, депонуватися у вигляді фторапатиту, витіснити мідь, бор, сприяти

(19) **UA** (11) **30185** (13) **U**

гіпомагнійемії, має прямий вплив на активацію остеобластів - тобто повністю впливати на кістковий метаболізм.

Серед біохімічних маркерів кісткового метаболізму найбільшого значення в педіатричній практиці набуває визначення остеокальцину, який синтезується остеобластами, і є розповсюдженим не колагеновим білком кісткового матриксу. Остеокальцин розглядається, як один із найінформативніших маркерів формування кістки і швидкості "кісткового обороту", особливо в умовах хронічної фтористої інтоксикації, оскільки фтор порушує процеси кальцифікації, призводить до компенсаторної активації остеобластів, та утворення екзостозів. Тому саме визначення остеокальцину є найбільш інформативним методом визначення остеопенічного синдрому, який в свою чергу є провідною ознакою ювенільного ревматоїдного атриту.

В основу корисної моделі поставлене завдання створити найбільш інформативний спосіб діагностики остеопенічного синдрому у дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит, які проживають у регіоні з підвищеним вмістом фтору у питній воді, шляхом удосконалення відомого досягти більш ранньої діагностики остеопорозу та моніторингу антиостеопоротичної терапії у даної категорії хворих.

Поставлене завдання досягається розробкою способу діагностики остеопенічного синдрому у дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит, які проживають в регіонах з підвищеним вмістом фтору у питній воді, що включає дослідження параметрів щільності кісткової тканини, який відрізняється тим, що додатково проводиться визначення остеокальцину, як основного біохімічного маркеру кісткового метаболізму, особливо в умовах хронічної фтористої інтоксикації, для ранньої діагностики остеопорозу та моніторингу антиостеопоротичної терапії.

Запропонований спосіб здійснюється з використанням тест-системи Nordis Bioscience Diagnostics A/S N-MID Osteocalcin ELISA - імуноферментний тест для кількісного визначення остеокальцину в сироватці крові або плазмі людини і необхідний для використання в якості показника активності остеобластів в терапії остеопорозу. Остеокальцин або кістковий Gla протеїн (BGP) - це основний не колагеновий білок кісткової тканини. Він має молекулярну масу 5800Da і складається із 49 амінокислотних залишків, включаючи три залишка γ -карбоксиглутамінової кислоти. Остеокальцин синтезується остеобластами. Після утворення він частково включається в кісткову тканину, частково потрапляє в систему циркуляції.

Тест-система заснована на використанні двох високо специфічних моноклональних антитіл (Mabs) до людського остеокальцину. Одні антитіла розпізнають середню частину (амінокислотний фрагмент 20-29) поліпептиду, захоплюючи його, а інші, кон'юговані з пероксидазою, впізнають N-термінальну ділянку (амінокислотні залишки 10-16). Додатково до інтактного остеокальцину (1-49) детектується N - кінцевий - середній фрагмент (1-

43). Спочатку стандарти, контролю і зразки вносяться у відповідні лунки, вкриті стрептавідином. Потім в лунки додається суміш біотинілірованих антитіл і антитіл, кон'югованих з пероксидазою. Потім іде 2-годинна інкубація при кімнатній температурі, під час якої утворений комплекс між антигеном і антитілами сорбується на поверхні, вкритій стрептавідином, через біотиніліровані антитіла. Далі лунки промиваються. Після додавання субстрата (ТМБ) і зупинки реакції через 15 хвилин, сірчаною кислотою вимірюється оптична щільність в лунках при 450нм.

Клінічний приклад:

Хвора В., яка проживає в Шишацькому районі, де вміст фтору за даними санітарно-епідеміологічної станції становить 2,2-3,1мг/дм³, знаходилася на стаціонарному лікуванні в кардіоревматологічному відділенні Полтавської обласної дитячої клінічної лікарні з клінічним діагнозом: ювенільний ревматоїдний артрит, суглобова форма, поліартрит, активність IIст., швидко прогресуючий перебіг, рентгенологічна стадія IIст., ФЗ IIст. Згинальна контрактура променево-зап'ясних суглобів. Укорочення лівої нижньої кінцівки 1,0см. Статичний сколіоз I-IIст.

Госпіталізована зі скаргами на біль в ділянці обох променево-зап'ясних суглобів, проксимальних міжфалангових суглобів пальців обох рук, шийний відділ хребта, виражений, постійного ниючого характеру, ранкову скутість до 1 години. Хворіє з 2001 року, періодично 2 рази на рік виникають загострення.

Об'єктивно: загальний стан дитини середньої тяжкості, місцевий статус: статичний сколіоз, хода порушена, нижні кінцівки несиметричні - укорочення лівої нижньої кінцівки на 1,0см. Обидва променево-зап'ястні суглоба, проксимальні міжфалангові суглоби кистей рук, шийний відділ хребта припухлі, болючі, деформовані, обмежені в русі за рахунок контрактури променево-зап'ясних суглобів.

Для підтвердження діагнозу (активності процесу) використовували загально клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові з визначенням гострофазових показників, протеїнограми.

Для визначення рентгенологічної стадії використовували стандартну рентгенографію.

Для визначення рівня остеопенічного синдрому досліджували мінеральний склад крові - кальцій, який становив 1,9ммоль/л; фосфор - 0,9ммоль/л. З метою дослідження метаболізму кісткової тканини використовували визначення остеокальцину, рівень, якого становив на початку лікування 58,3нг/мл.

Після проведеного лікування нормалізувалися показники крові, які відповідають за розвиток активності запального процесу. Для оцінки явищ остеопорозу найбільш чутливим залишається визначення остеокальцину, оскільки він самий перший відреагував на проведену терапію - відбулася його нормалізація до 32,2нг/мл, порівняно з рентгенологічним дослідженням, де показники залишалися сталими.