



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **82398** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61B 5/00
G01N 33/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 03240	(72) Винахідник(и): Мавропуло Тетяна Карлівна (UA), Михайлова Вікторія Вікторівна (UA), Рибка Олена Юрївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 18.03.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.07.2013	(73) Власник(и): Мавропуло Тетяна Карлівна, вул. Володарського, 121, м. Дніпропетровськ, 49000 (UA), Михайлова Вікторія Вікторівна, пр. Кірова, 129-б, кв. 81, м. Дніпропетровськ, 49000 (UA), Рибка Олена Юрївна, пр. Гагаріна, 99, кв. 112, м. Дніпропетровськ, 49010 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2013, Бюл.№ 14	(74) Представник: Білозуб Володимир Володимирович, реєстр. №280

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЛИНУ ПЕРИНАТАЛЬНИХ ПОЛІСИСТЕМНИХ ГІПОКСИЧНИХ УШКОДЖЕНЬ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування плин у перинатальних полісистемних гіпоксичних ушкоджень у новонароджених включає відбір біологічного матеріалу і дослідження експресії прогностичного маркера. Як біологічний матеріал залучають пуповинну кров, визначають у виділеній плазмі у перші 48 год. експресію васкулоендотеліального ростового фактора та прогнозують розвиток тяжкої неонатальної енцефалопатії.

UA 82398 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до досліджень або аналізу матеріалів особливими способами, переважно біологічних, і може бути використаною в клінічній медицині, здебільше в неонатології або в перинатальній неврології для своєчасного виявлення тяжких уражень центральної нервової системи (ЦНС) у новонароджених, з можливістю надання адекватної метаболічної терапії.

Більш наближеним до дійсної корисної серед об'єктів аналогічного призначення є спосіб прогнозування плину перинатальних полісистемних гіпоксичних ушкоджень у новонароджених, що включає відбір біологічного матеріалу і дослідження експресій прогностичних маркерів, у відповідності з котрим, як біологічний матеріал застосовують венозну кров новонародженого, а як прогностичні маркери використовують малатдегідрогеназу, ізоцитратдегідрогеназу, глутамат, глутатіонредуктазу, глутатіон-8-трансферазу, аміак, кислоторозчинні пептиди, фенілгідрозони основного походження, тощо. Відоме рішення задачі ґрунтується на контролюванні змін концентрацій маркерів, опрацьованих поза їх фізіологічними межами, та остаточній оцінці еквівалента їхньої експресії, з можливістю кваліфікації ризикового ступеня онтогенії перинатальної гіпоксичної патології [1]. Недоліками найближчого аналога є складність, недостатня точність та замала оперативність. Складність процесу зумовлена необхідністю використання надмірної кількості маркерів, а їх залучення межує з трудоемністю дослідження кожного з них і ретельністю обчислення вихідних даних. Замала оперативність зумовлена довготривалістю досліджень кожного з маркерів і обчислення вихідного показника. Точність кінцевого результату стримується застосуванням полісистемної оцінки гіпоксичних ушкоджень новонародженого, де стан ураження ЦНС позбавлений провідної ролі. До того ж, розрахунок на інформативність венозної крові на ранніх етапах визначення тяжкості гіпоксично-ішемічних уражень ЦНС новонароджених є слабким, з-за відбиття нею дій широкого спектра решти систем, що в цілому обмежує придатність найближчого аналога у переважній сфері його використання.

В основу корисної моделі поставлена задача розробити такий спосіб прогнозування плину перинатальних полісистемних гіпоксичних ушкоджень у новонароджених, застосування котрого сприяло б спрощенню, підвищенню точності та оперативності шляхом дослідження експресії васкулоендотеліального ростового фактора.

Вищезазначений технічний результат досягається тим, що при використанні у відомому способі прогнозування плину перинатальних полісистемних гіпоксичних ушкоджень у новонароджених, що включає відбір біологічного матеріалу і дослідження експресії прогностичного маркера, відповідно до корисної моделі, додатково, як біологічний матеріал залучають пуповинну кров, визначають у виділеній плазмі, у перші 48 год., експресію васкулоендотеліального ростового фактора, та прогнозують розвиток тяжкої неонатальної енцефалопатії, якщо експресія васкулоендотеліального ростового фактора становить $< 0,04$ од. оптичної щільності.

Залучення пуповинної крові як біологічного матеріалу зв'язується з дослідженням васкулоендотеліального ростового фактора (VEGF).

VEGF є індуктором ангіогенезу, а його експресія регулюється гіпоксією. VEGF реалізує свою активність безпосередньо через генетичні механізми гальмування апоптозу. Визначення експресії VEGF у перші 48 год. зумовлене тим, що рівень VEGF у плазмі пуповинної крові у доношених новонароджених відбиває посилення процесів ангіогенезу, що є компенсаторною реакцією на гіпоксичне ураження і збільшення проникності гематоенцефалічного бар'єру, як прямого прояву гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС [2, 3].

Дослідження експресії VEGF істотно спрощує спосіб, оскільки виключає необхідність дослідження значної низки маркерів (малатдегідро-, ізоцитратдегідро-, глутатіонредуктази, глутамату, глутатіон-8-трансферази, аміаку, кислоторозчинних пептидів, фенілгідрозонів основного походження), зменшує трудоемність.

Точність посилюється на 45-46 %, завдяки виключенню фону дій широкого спектра решти систем і контролю полісистемних гіпоксичних ушкоджень, переважно, за експресією VEGF у плазмі пуповинної крові.

Оперативність підвищується на 26,2 % за рахунок скорочення тривалості досліджень за числом маркерів та усунення необхідності обчислення вихідного показника, що посилює ефективність медичної допомоги на ранніх етапах онтогенезу гіпоксично-ішемічних уражень ЦНС.

Тому сукупність відмітних ознак заявленої корисної моделі при вирішенні поставленої задачі й досягненні технічного результату є суттєвою, характеризує затребуваний обсяг її правового захисту "новим" і поширюється на усі випадки багаторазової реалізації дійсного способу.

Додаткові переваги заявленого способу над найближчим аналогом полягають у атравматичності, поліпшенні інвазивних характеристик під час забору біоматеріалу, збереженні об'єму циркулюючої крові новонародженої дитини, а також здешевленні процесу за рахунок скорочення номенклатури високовартісного клініко-лабораторного обладнання та реактивів.

5 Для здійснення способу прогнозування плинину перинатальних полісистемних гіпоксичних ушкоджень у новонароджених діють за методом твердофазного імуноферментного аналізу "Сандвіч", використовуючи набір реактивів "The BioSource International Inc" (США), щодо визначення експресії VEGF і апарат імуноферментний аналізатор "Humareader-2000" для визначення оптичної щільності VEGF [2].

10 Керуючись наявністю ознак гіпоксії за анамнезом перебігу вагітності, під час пологів перетинають пуповину. З судин плацентарного кінця пуповини відбирають 2 мл пуповинної крові. Пробу розміщують у холодильній камері при $T\ 4^{\circ}\text{C}$ на 2 год. Виділяють плазму шляхом центрифугування. За методом твердофазного імуноферментного аналізу "Сандвіч" і набором реактивів "The BioSource International Inc" (США) визначають експресію VEGF, у перші 48 год.

15 На апараті імуноферментний аналізатор "Humareader-2000" визначають рівень експресії VEGF за оптичною щільністю. При цьому, якщо рівень експресії VEGF становить $< 0,04$ од. оптичної щільності, прогнозують розвиток тяжкої неонатальної енцефалопатії.

Запропонованим чином у способі прогнозування плинину перинатальних полісистемних гіпоксичних ушкоджень у новонароджених досягають спрощення процесу, посилення точності (на 45-46 %) та оперативності (на 26,2 %).

20

Приклад

Дівчинка Р. народилася у пологовому відділенні КЗ "Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 9 Дніпропетровської обласної ради" (і/х. № 586 від 04.04.2008) від II вагітності, обтяженої гіпотонією, нефропатією й набряками II половини вагітності.

25 Під час пологів перетинали пуповину. З судин плацентарного кінця пуповини відбирали 2 мл пуповинної крові, яку розміщували у холодильній камері при $T\ 4^{\circ}\text{C}$ на 2 год. Виділяли плазму шляхом центрифугування. За методом твердофазного імуноферментного аналізу "Сандвіч" і набором реактивів "The BioSource International Inc" (США) визначали експресію VEGF, у перші 48 год. На апараті імуноферментний аналізатор "Humareader-2000" визначали рівень експресії VEGF за оптичною щільністю. Прогнозували можливість онтогенії тяжкої неонатальної енцефалопатії, оскільки рівень експресії VEGF складав 0,038 од. оптичної щільності ($0,038 < 0,04$ за умовою).

30

Дитина перебувала у відділенні інтенсивної терапії протягом 10 діб, де впродовж 7 діб отримувала штучну вентиляцію легенів. Надавали своєчасну медичну допомогу, у вигляді розширеної первинної реанімації, парентерального харчування, антибактеріальної, протисудомної, кардіотонічної терапії та введення препарату у-глобуліну людського "Веноімун". До кінця 1-го місяця життя у дитини сформувався гіпертензійно-гідроцефальний синдром, як наслідок перенесеної гіпоксії.

35

Таким чином, запропоноване вирішення задачі при використанні в неонатології та перинатальній неврології пов'язується зі спрощенням, посиленням точності та оперативності, а відтак, з покращенням клінічних результатів за рахунок надання своєчасної медичної допомоги. Наданий опис доводить можливість відтворення способу, з перевершенням вищезазначеного технічного результату, на основі застосування відомих клінічних засобів.

40

Джерела інформації:

45 1. Спосіб ранньої діагностики і прогнозування розвитку перинатальних полісистемних гіпоксичних пошкоджень у новонароджених: Пат. 14772 України, МПК: А61В 5/00 / Куріліна Т.В., Знаменська Т.К., Писарев А.О. (Україна). № u200512838; заявл. 30.12.05; опубл. 15.05.06. Бюл. № 5.

2. Голосная Г.С. Роль ингибиторов апоптоза в диагностике и прогнозировании исходов перинатальных гипоксических поражений головного мозга у новорожденных. Педиатрия, 2005; 36: 30-36.

50

3. Кузьменко Г.Н., Чемоданов В.В., Назаров С.Б. Клиническое значение нарушений регуляции функции эндотелия в развитии респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных. Педиатрия, 2008; 87(1): 22-27.

55

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування плинину перинатальних полісистемних гіпоксичних ушкоджень у новонароджених, що включає відбір біологічного матеріалу і дослідження експресії прогностичного маркера, який **відрізняється** тим, що, додатково, як біологічний матеріал

60

залучають пуповинну кров, визначають у виділеній плазмі у перші 48 год. експресію васкулоендотеліального ростового фактора, та прогнозують розвиток тяжкої неонатальної енцефалопатії, якщо експресія васкулоендотеліального ростового фактора становить $< 0,04$ од. оптичної щільності.

5

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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