



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **78306** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
G01N 33/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 11601	(72) Винахідник(и): Фролова Тетяна Володимирівна (UA), Охупкіна Ольга Володимирівна (UA), Стенкова Наталія Федорівна (UA), Терещенкова Ірина Іванівна (UA), Сіняєва Ірина Резівна (UA), Кононенко Олена Володимирівна (UA), Атаманова Олена Володимирівна (UA), Коліушко Катерина Георгіївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 08.10.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 11.03.2013	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.03.2013, Бюл.№ 5	(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)
	(74) Представник: Євтушенко Тамара Григорівна

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ФОРМУВАННЯ ВТОРИННОЇ ОСТЕОПЕНІЇ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ З ХРОНІЧНИМИ СОМАТИЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики формування вторинної остеопенії у дітей та підлітків з хронічними соматичними захворюваннями включає визначення біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини. Оцінюють метаболізм глікозаміногліканів шляхом дослідження у сироватці крові вмісту загальних гексозаміноглікансульфатів (ГАГ) та їх фракційного складу: хондроїтин-6-сульфату (ГАГ_I), хондроїтин-4-сульфату (ГАГ_{II}), і формування вторинних остеопеній у дітей з хронічної патологією шлунково-кишкового тракту діагностують за вмістом ГАГ_{II}. У дітей з хронічною патологією нирок формування вторинних остеопеній діагностують за вмістом загальних ГАГ. У дітей з бронхіальною астмою формування вторинних остеопеній діагностують за вмістом ГАГ_I.

UA 78306 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до педіатрії, і може бути використаною для діагностики формування вторинної остеопенії у дітей та підлітків з хронічними соматичними захворюваннями.

Патогенетичні механізми, які супроводжують процес формування остеопенії (ОП) та остеопорозу у дитячому віці в узагальненому вигляді можуть бути охарактеризовані двома групами факторів. До першої групи відносять фактори, які порушують процеси кісткоутворення, до другої - фактори, які посилюють резорбцію кістки. Зокрема, до першої групи відносять наявність у дитини хронічної соматичної патології [Спивак Е.М. Клиническая и биохимическая характеристика синдрома остеопении в детском возрасте / Е.М. Спивак, О.Б. Ершова // Новости здравоохранения.-2005. - № 2. - С. 11-13; Кащенко С.А. Роль костной ткани в регуляции иммунного ответа / С.А. Кащенко // Український журнал клінічної та лабораторної медицини.-2008. - № 1. - С. 9-11].

Так, дослідженнями останніх років доведено, що перебіг хронічних соматичних захворювань у дітей та підлітків може супроводжуватися розвитком ОП та остеопорозу [Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Снижение минеральной плотности кости у детей: взгляд педиатра // Лечащий врач.-2006. - № 9. - С. 26-30]. При цьому можна вважати доведеним, що негативний вплив хронічної соматичної патології на кістку може бути значно віддаленим за часом та підсилюється фізіологічно неповноцінним або незбалансованим харчуванням, зниженням фізичної активності та застосуванням фармакотерапевтичних засобів.

Провідне місце у структурі захворювань, перебіг яких супроводжується високим ризиком формування вторинної ОП у дітей займає патологія нирок, що обумовлено ключовою роллю нирки у регуляції фосфорно-кальцієвого гомеостазу та кісткового ремоделювання як при фізіологічних, так і при патологічних процесах.

За останні роки встановлено залежність між станом мінеральної щільності кісткової тканини (КТ) у дітей та підлітків та різними хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту (ХЗШКТ).

Хронічні захворювання бронхолегеневої системи (хронічна пневмонія, бронхіальна астма та інші) у дитячому віці є не тільки клінічною але і медико-соціальною проблемою, оскільки мають прогресуючий перебіг. Останні роки відмічається, що захворювання цієї системи у дітей нерідко супроводжуються ОП, а іноді і остеопорозом, що суттєво погіршує перебіг основного захворювання.

Саме тому, обґрунтування системи діагностичних, профілактичних та лікувальних програм у дітей та підлітків з хронічними соматичними захворюваннями, у яких діагностують процес формування вторинної ОП, є актуальним напрямком сучасної педіатрії.

Остеопенічні порушення діагностують за допомогою ультразвукової денситометрії з визначенням наступних параметрів: швидкість поширення ультразвуку (ШПУ, м/с) у кістці, яка характеризує мінеральну складову кісткової тканини; широкосмугове ослаблення ультразвуку (ШОУ, дБ/МГц), яке характеризує її трабекулярну складову; інтегральний показник - індекс міцності КТ (ІМКТ, %), що залежить від показників ШОУ і ШПУ [Поворознюк В.В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті): у 2-х томах. - К., 2004.-480 с.].

Більш ранніми діагностичними маркерами формування ОП вважають біохімічні маркери ремоделювання КТ та показники кальцій-фосфорного гомеостазу. Дітям з структурно-функціональними порушеннями КТ, порушеннями мінералізації і ремоделювання КТ визначають показники мінерального обміну, зокрема концентрацію загального та іонізованого кальцію, фосфору, магнію у крові та рівень екскреції кальцію, фосфору у добовій сечі тощо [Спивак Е.М. Клиническая и биохимическая характеристика синдрома остеопении в детском возрасте / Е.М. Спивак, О.Б. Ершова // Новости здравоохранения.-2005. - № 2. - С. 11-13; Храмцова С.Н. Биохимические маркеры метаболизма костной ткани: сообщение 3, 4 / С.Н. Храмцова, Л.А. Щеплягина // Росс. педиатр. жур.-2007. - № 1. - С. 28-31].

Даний спосіб діагностики формування вторинної остеопенії у дітей та підлітків з хронічними соматичними захворюваннями є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю і результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

В основу корисної моделі поставлено задачу розширення арсеналу способів діагностики формування вторинної остеопенії у дітей та підлітків з хронічними соматичними захворюваннями.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі діагностики формування вторинної остеопенії у дітей та підлітків з хронічними соматичними захворюваннями, який включає визначення біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини, згідно з корисною моделлю, оцінюють метаболізм глікозаміногліканів шляхом дослідження у сироватці крові

вмісту загальних гексозаміноглікансульфатів (ГАГ) та їх фракційного складу: хондроїтин-6-сульфату (ГАГ_I, хондроїтин-4-сульфату (ГАГ_{II})) і формування вторинних ОП у дітей з хронічною патологією ШКТ діагностують за вмістом ГАГ_{II}; у дітей з хронічною патологією нирок (ХПН) формування вторинних ОП діагностують за вмістом загальних ГАГ; у дітей з бронхіальною астмою (БА) формування вторинних ОП діагностують за вмістом ГАГ_I.

Технічний ефект корисної моделі обумовлений властивостями речовин, які визначаються. Глікозаміноглікани в складі протеогліканів входять до складу міжклітинної речовини сполучної тканини, містяться в кістках і синовіальній рідині. Разом з волокнами колагену й еластину, протеоглікани утворюють сполучнотканинний матрикс (основна речовина). Протеоглікани покривають поверхню клітин, відіграють важливу роль в іонному обміні, імунних реакціях, диференціюванні тканин. При вторинних остеопеніях зменшення загальних ГАГ відбувається при дії запальних і прозапальних інтерлейкінів у дітей з хронічною патологією нирок; зменшення вмісту хондроїтин-4 та 6-сульфатів обумовлено порушенням всмоктування і обміну речовин на тлі хронічної патології травної системи; зниження власне кісткової фракції ГАГ_I притаманно для дітей з хронічною бронхолегеневою патологією.

Спосіб виконують наступним чином: для діагностики формування вторинної остеопенії у дітей та підлітків з хронічними соматичними захворюваннями оцінюють метаболізм глікозаміногліканів шляхом дослідження у сироватці крові вмісту загальних гексозаміноглікансульфатів (ГАГ) та їх фракційного складу: хондроїтин-6-сульфату (ГАГ_I), хондроїтин-4-сульфату (ГАГ_{II}). При цьому формування вторинних ОП у дітей з хронічною патологією ШКТ діагностують за вмістом ГАГ_{II}; у дітей з хронічною патологією нирок (ХПН) формування вторинних ОП діагностують за вмістом загальних ГАГ; у дітей з бронхіальною астмою (БА) формування вторинних ОП діагностують за вмістом ГАГ_I.

Ефективність способу доведена експериментально.

Обстежено 346 дітей віком від 8 до 17 років. Вибір дитячих закладів для виконання дослідження проводився методом випадкової вибірки.

Розподіл обстежених на вікові групи було проведено згідно зі схемою вікової періодизації онтогенезу людини, згідно з рекомендаціями МОЗ України [Репродуктивне та статеве здоров'я підлітків в Україні (Ситуаційний аналіз). - К.: Фонд народонаселення ООН, ВООЗ, МОЗ України, Українська асоціація планування сім'ї, 1999.-92 с.], де виділяють: молодший шкільний (від 7 до 12 років), старший шкільний або підлітковий (від 13 до 17 років).

Оцінку структурно-функціонального стану кісткової тканини (СФС КТ) проводили на ультразвуковому денситометрі "Sonos-2000" на п'ятковій кістці. Для оцінки результатів денситометрії за міжнародними стандартами ВООЗ (щільність КТ, яка відповідає 1,0 SD (стандартній девіації); I ступінь остеопенії діагностували у разі зменшення показника до (1,0÷1,5) SD; II ступінь - до (1,5÷2,0) SD; III ступінь - до (2,0÷2,5) SD. При визначенні структурно-функціонального стану кісткової тканини (еластичність, щільність, якість, міцність кістки) визначали наступні параметри: швидкість поширення ультразвуку через кістку (ШПУ, м/с), яка залежить від її щільності та еластичності; широкосмугове ослаблення ультразвуку (ШОУ, дБ/МГц), яке відображає не тільки щільність кістки, а й кількість, розміри та просторову орієнтацію трабекул; розраховували індекс міцності кістки (ІМКТ, %). Оцінка СФС КТ проводилась з урахуванням номограм показників кількісної денситометрії для дітей окремого регіону, що дало можливість отримати достовірні дані щодо віко-статевих регіональних особливостей СФС КТ, так і уникнути гіпердіагностики остеопенічних порушень [Фролова Т.В. Оцінка структурно-функціонального стану кісткової тканини дітей та підлітків за результатами ультразвукової денситометрії / Т.В. Фролова, С.П. Шкляр / Метод.рек. МОЗ та АМН України - Х., 2006.-16 с.].

Проведено визначення біохімічних маркерів сполучної тканини (СТ) та показників мінерального обміну, зокрема концентрації загального та іонізованого кальцію, фосфору, магнію у крові та рівень екскреції кальцію, фосфору у добовій сечі.

Рівень екскреції оксипроліну (показника розпаду колагену) визначали у добовій сечі за методом А.А. Крель, Л.Н. Фурцевої (1968). Для оцінки метаболізму протеогліканів і глікозаміногліканів було проведено дослідження кількості загальних гексозаміноглікансульфатів (ГАГ) у сироватці крові та їх фракційний склад (хондроїтин-6-сульфат (ГАГ_I, хондроїтин-4-сульфат (ГАГ_{II})) за методом М.Р. Штерн (1982).

Рівень неорганічного фосфору (ммоль/л) у сироватці крові визначали за методом Фіске-Субарроу, загальний та іонізований кальцій (ммоль/л) у сироватці крові за допомогою аналізатора електролітів АЕК-01, екскрецію кальцію із сечею (мг/доб) - комплексонометричним методом.

- Ефективність критеріїв способу діагностики формування вторинної остеопенії у дітей та підлітків з хронічними соматичними захворюваннями встановлена шляхом порівняльного аналізу критеріїв кісткоутворення (кістковий ізофермент лужної фосфатази (КІЛФ), ГАГ, ЛФ) з показниками кісткової резорбції (оксипролін, уронові кислоти), кальцієвого обміну (Ca^{+2} , $\text{Ca}_{\text{загальний}}$) та мінералізації КТ з показниками ультразвукової денситометрії у дітей, хворих на ХЗШКТ, ХПН та БА.

Результати порівняльного аналізу приведені в табл. 1

Таблица 1

Диференційно діагностичні критерії вторинних остеопеній і поєднаного ураження сполучної і кісткової тканин у дітей

Хронічні соматичні захворювання	Лабораторно-біохімічні показники			
	Кісткова резорбція	Кісткоутворення	Кальцієвий обмін	Мінералізація КТ
ХЗШКТ	залежить від тривалості захворювання -↑ оксипроліну -↑ уронових кислот	-↓ КІЛФ -↓ ГАГ _{II}	-↓ Ca^{+2} -↓ $\text{Ca}_{\text{загальний}}$	- Р - не змінено - Mg - не змінено
ХПН	залежить від тривалості захворювання -↑ оксипроліну	-↑ лф -↓ ГАГ _{загальні}	-↓ Ca^{+2} -↓ $\text{Ca}_{\text{загальний}}$	- Р - не змінено - Mg - не змінено
БА	залежить від важкості захворювання	-↑ ЛФ -↓ КІЛФ -↓↓ ГАГ _I	-↓ Ca^{+2} - $\text{Ca}_{\text{загальний}}$ не змінено	- Р - не змінено - Mg - не змінено
Показники ультразвукової денситометрії				
	ШОУ	ШПУ	ІМКТ	Ступінь ОП
ХЗШКТ	Незначне ↓	↓	↓ у 50 %	I-II
ХПН	Не змінено або ↓	↓↓	↓ у 75 %	II-III
БА	Не змінено або ↓	↓↓	↓ у 50 %	I-II

- Таким чином, встановлені паралелі між клініко-лабораторними та денситометричними показниками вторинних ОП у дітей, які обумовлюють наступні адекватні терапевтичні заходи.

В результаті регресійного аналізу було виявлено, що найбільшу діагностичну інформативність щодо патогенетичних механізмів формування вторинних ОП мають рівні ГАГ та їх фракційний склад (табл. 2).

Таблица 2

Результати регресійного аналізу ступеню відношення рівня ГАГ та їх фракцій до формування вторинних остеопеній у дітей

Ознака	n	Критерій χ^2 ($p < 0,01$)	Ступінь відношення χ^2	R^2
Захворювання ШКТ				
ГАГ _{загальні}	80	62,78420	0,478	47,55
ГАГ _I	46	34,12239	0,478	42,12
ГАГ _{II}	73	152,67355	0,999	94,70
Хронічний гломерулонефрит				
ГАГ _{загальні}	43	79,21165	0,999	89,78
ГАГ _I	23	52,34210	0,508	48,99
ГАГ _{II}	34	40,55301	0,389	16,20

Результати регресійного аналізу ступеню відношення рівня ГАГ та їх фракцій до формування вторинних остеопеній у дітей

Ознака	n	Критерій χ^2 ($p < 0,01$)	Ступінь відношення χ^2	R^2
Бронхіальна астма				
ГАГ _{загальні}	49	51,89005	0,495	47,85
ГАГ _I	42	96,65005	0,899	89,50
ГАГ _{II}	16	27,7001	0,311	28,67

Примітка: розрахунки ступеня відношення χ^2 проводили за умов наявності вторинної остеопенії у дитини, n - число ступенів свободи; R^2 - коефіцієнт детермінації.

Таким чином, з метою діагностики формування вторинної остеопенії у дітей та підлітків з хронічними соматичними захворюваннями і підбору адекватної терапевтичної корекції остеопенічних порушень рекомендується визначення рівня загальних ГАГ та їх фракційного складу: при вторинних остеопеніях зменшення загальних ГАГ відбувається при дії запальних і прозапальних інтерлейкінів у дітей з хронічної патологією нирок; зменшення вмісту хондроїтин-4 та 6-сульфатів обумовлено порушенням всмоктування і обміну речовин на тлі хронічної патології травної системи; зниження власне кісткової фракції ГАГ, притаманно для дітей з хронічною бронхолегеневою патологією.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики формування вторинної остеопенії у дітей та підлітків з хронічними соматичними захворюваннями, який включає визначення біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини, який **відрізняється** тим, що оцінюють метаболізм глікозаміногліканів шляхом дослідження у сироватці крові вмісту загальних гексозаміноглікансульфатів (ГАГ) та їх фракційного складу: хондроїтин-6-сульфату (ГАГ_I), хондроїтин-4-сульфату (ГАГ_{II}), і формування вторинних остеопеній у дітей з хронічної патологією шлунково-кишкового тракту діагностують за вмістом ГАГ_{II}; у дітей з хронічною патологією нирок формування вторинних остеопеній діагностують за вмістом загальних ГАГ; у дітей з бронхіальною астмою формування вторинних остеопеній діагностують за вмістом ГАГ_I.

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