



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 102759

(13) U

(51) МПК

G01N 33/50 (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2015 00719**

(22) Дата подання заявки: **29.01.2015**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **25.11.2015**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **25.11.2015, Бюл.№ 22**

(72) Винахідник(и):

**Никоненко Олександр Семенович (UA),  
Плетень Марина Вікторівна (UA),  
Траїлін Андрій Вячеславович (UA),  
Єфіменко Надія Федорівна (UA),  
Никоненко Тамара Миколаївна (UA)**

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД "ЗАПОРІЗЬКА  
МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ  
ОСВІТИ МОЗ УКРАЇНИ",  
бул. Вінтера, 20, м. Запоріжжя, 69096 (UA),  
Никоненко Олександр Семенович,  
вул. Ясна, 10, м. Запоріжжя, 69000 (UA),  
Плетень Марина Вікторівна,  
вул. Лахтінська, 11-а, кв. 9, м. Запоріжжя,  
69076 (UA),  
Траїлін Андрій Вячеславович,  
вул. Вороніна, 13, кв. 52, м. Запоріжжя,  
69120 (UA),  
Єфіменко Надія Федорівна,  
вул. Ладозька, 23, кв. 22, м. Запоріжжя,  
69121 (UA),  
Никоненко Тамара Миколаївна,  
вул. Ясна, 10, м. Запоріжжя, 69000 (UA)**

## (54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ПРИЧИН ХРОНІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ НИРКОВОГО АЛОТРАНСПЛАНТАТУ

(57) Реферат:

Спосіб визначення причин хронічної дисфункції ниркового алотрансплантату включає отримання зразків крові реципієнтів ниркового алотрансплантату у віддаленому післяопераційному періоді та визначення вмісту креатиніну та концентрації інтерлейкіну-10 в сироватці крові. В зразках ранкової сечі визначають концентрації інтерлейкіну-2 та інтерлейкіну-8 і при концентрації інтерлейкіну-10 в сироватці >4,45 пг/мл встановлюють, що причиною хронічної дисфункції ниркового алотрансплантату є хронічне антитіло-опосередковане відторгнення, при концентрації в сечі інтерлейкін-2/креатинін >0,89 пг/мл/ммоль/л визначають, що причиною хронічної дисфункції ниркового алотрансплантату є гостре Т-клітинно-опосередковане відторгнення, а концентрація в сечі інтерлейкін-8/креатинін >1,51 пг/мл/ммоль/л вказує на нефрит бактеріальної або вірусної етіології.

UA 102759 U



Корисна модель належить до медицини, а саме, трансплантології, і може бути використана для визначення причин хронічної дисфункції ниркового алотрансплантату (НАТ).

Внаслідок різноманітності факторів, що ушкоджують НАТ на всіх етапах його існування, а також їх можливих комбінацій, диференційна діагностика причини хронічної дисфункції НАТ є складною. Клінічна симптоматика ранніх стадій хронічної дисфункції НАТ малоспецифічна. Найбільш об'єктивна інформація щодо стану НАТ може бути отримана на підставі вивчення морфології пункційних біоптатів, але це інвазивний метод дослідження і він має ряд недоліків, як то, ускладнення, помилки репрезентативності та неспецифічність деяких морфологічних змін.

Відомий спосіб діагностики хронічної дисфункції ниркового алотрансплантату полягає у отриманні зразків крові реципієнтів НАТ у пізньому післяопераційному періоді, та визначенні вмісту креатиніну в сироватці крові. У випадках, коли рівень креатиніну перевищував  $>1,5$  мг/дл, діагностували пізню дисфункцію (M.R. First Renal function as a predictor of long-term graft survival in renal transplant patients //Nephrol. Dial. Transplant. - 2003. - Vol. 18, Suppl. 1. - P. 13-16).

Спільними суттєвими ознаками аналога і корисної моделі, що заявляється, є такі:

- отримання зразків крові у реципієнтів НАТ у віддалений термін після трансплантації;
- визначення вмісту креатиніну у сироватці крові.

Цей спосіб є недостатньо ефективним, тому що не є специфічним для конкретної форми хронічної дисфункції НАТ і не дає можливості точно встановити її причину. Крім того, метод не забезпечує діагностику дисфункції трансплантату в субклінічній стадії, тому що функціональні і структурні зміни в паренхімі трансплантованої нирки виникають значно раніше, ніж підвищується рівень креатиніну.

Найбільш близьким за технічною сутністю та результатом, що досягається, є спосіб, який полягає у отриманні зразків крові реципієнтів НАТ у пізньому післяопераційному періоді, та визначенні імуноферментним методом в сироватці крові вмісту гамма-інтерферону (гамма-ІНФ), інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) та трансформуючого фактору росту бета (ТФР-бета).

У випадках, коли  $\text{гамма-ШФ/ІЛ-10} > 1,5$  та  $\text{ІЛ-10/ТФР-бета} > 2,0$  діагностували хронічну реакцію відторгнення. В разі, коли  $\text{гамма-ШФ/ІЛ-10} < 1,2$  та  $\text{ІЛ-10/ТФР-бета} < 1,3$  діагностували циклоспорин-асоційовану нефротоксичність (Загроб'ян Р.О., Дріянська В.Є., Закордонець В.П., Андрусак В.Є., Токар В.М. Патент на корисну модель: Спосіб диференційної діагностики циклоспорин-асоційованої нефротоксичності та хронічного відторгнення ниркового алотрансплантату № 34830., Бюл. № 16 2008 р. МПК(2006). G01N33/68).

Спільними суттєвими ознаками найближчого аналогу і корисної моделі, що заявляється, є такі:

- отримання зразків крові у реципієнтів НАТ у віддалений термін після операції;
- визначення імуноферментним методом в сироватці крові вмісту інтерлейкіну-10.

Цей спосіб є недостатньо ефективним, тому що відбиває зміни концентрацій цитокінів виключно в сироватці крові, але відомо що при гострому тубуло-інтерстиціальному відторгненні Т-хелпери 1-го типу інфільтрують клубочки і каналці алотрансплантата і вивільняють цитокіни безпосередньо в сечу, де і підвищується їх рівень. При запальних процесах бактеріальної та вірусної етіології в алотрансплантаті концентрація специфічних цитокінів підвищується безпосередньо в сечі. Тому для визначення причин хронічної дисфункції ниркового алотрансплантату необхідно вимірювати концентрації цитокінів, як в сироватці так і в сечі пацієнтів.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу визначення причин хронічної дисфункції НАТ шляхом додаткового вимірювання концентрації інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) та інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) в сечі реципієнтів НАТ.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі, який включає отримання зразків крові реципієнтів НАТ у пізньому післяопераційному періоді та визначення вмісту креатиніну та концентрації ІЛ-10 в сироватці крові новим є те, що у зразках сечі додатково визначають концентрації ІЛ-2, ІЛ-8.

Спосіб здійснюють таким чином.

У зразках сироватки крові пацієнтів визначають рівень креатиніну методом Яффе-Поппера та концентрацію ІЛ-10 імуноферментним методом. В зразках ранкової сечі визначають концентрації ІЛ-2, ІЛ-8 імуноферментним методом. Остаточні результати концентрацій ІЛ-2, ІЛ-8 в сечі отримують після перерахування на рівень креатиніну сечі.

При рівні креатиніну в сироватці крові  $\geq 150$  мкмоль/л визначають хронічну дисфункцію НАТ.

При концентрації ІЛ-10 в сироватці  $> 4,45$  пг/мл встановлюють, що причиною хронічної дисфункції НАТ є хронічне антитіло-опосередковане відторгнення (діагностична специфічність 91 % та відношення правдоподібності позитивного результату 3,73).

При концентрації в сечі ІЛ-2/Кр  $>0,89$  пг/мл/ммоль/л визначають, що причиною хронічної дисфункції НАТ є гостре Т-клітинно-опосередковане відторгнення (діагностична специфічність 93 % та відношення правдоподібності позитивного результату 3,73).

Концентрації в сечі ІЛ-8/Кр  $>1,51$  пг/мл/ммоль/л вказує на нефрит бактеріальної або вірусної етіології (діагностична специфічність 92 % та відношення правдоподібності позитивного результату 5,92).

Приклад.

У пацієнта Г., 49 років, якому 10 років тому зробили трансплантацію нирки, діагностовано порушення функції ниркового алотрансплантату, рівень креатиніну становив 202 мкмоль/л.

Для встановлення причини хронічної дисфункції НАТ визначали концентрації ІЛ-10 в сироватці крові та ІЛ-2 і ІЛ-8 в ранковій сечі.

Надграничною виявилась концентрація в сироватці крові ІЛ-10 (11,52 пг/мл). Концентрації ІЛ-2 і ІЛ-8 в ранковій сечі після перерахування на креатинін сечі були нижчі за граничні рівні 0,39 пг/мл/ммоль/л та 0,62 пг/мл/ммоль/л відповідно. Це стало підставою для виконання біопсії ниркового алотрансплантату. При дослідженні гістологічних препаратів встановлено активне хронічне антитіло-опосередковане відторгнення та призначена відповідна терапія.

Впровадження способу визначення причин хронічної дисфункції ниркового алотрансплантату сприятиме покращенню диференціювання причин розвитку хронічної дисфункції ниркового алотрансплантату і є підставою для проведення подальших інвазивних діагностичних втручань та терапевтичних заходів з метою збереження та відновлення функції НАТ.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб визначення причин хронічної дисфункції ниркового алотрансплантату, що включає отримання зразків крові реципієнтів ниркового алотрансплантату у віддаленому післяопераційному періоді та визначення вмісту креатиніну та концентрації інтерлейкіну-10 в сироватці крові, який **відрізняється** тим, що додатково в зразках ранкової сечі визначають концентрації інтерлейкіну-2 та інтерлейкіну-8 і при концентрації інтерлейкіну-10 в сироватці  $>4,45$  пг/мл встановлюють, що причиною хронічної дисфункції ниркового алотрансплантату є хронічне антитіло-опосередковане відторгнення, при концентрації в сечі інтерлейкін-2/креатинін  $>0,89$  пг/мл/ммоль/л визначають, що причиною хронічної дисфункції ниркового алотрансплантату є гостре Т-клітинно-опосередковане відторгнення, а концентрація в сечі інтерлейкін-8/креатинін  $>1,51$  пг/мл/ммоль/л вказує на нефрит бактеріальної або вірусної етіології.

---

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

---

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

---

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