



МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **117978**

(13) **U**

(51) МПК

G01N 33/50 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2017 02238**

(22) Дата подання заявки: **10.03.2017**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.07.2017**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.07.2017, Бюл.№ 13**

(72) Винахідник(и):

**Макєєва Наталія Іванівна (UA),
Цимбал Валентин Миколайович (UA),
Головачова Вікторія Олександрівна (UA)**

(73) Власник(и):

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
просп. Науки, 4, м. Харків, 61022 (UA)**

(74) Представник:

Євтушенко Тамара Григорівна

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики діабетичної нефропатії у дітей, хворих на цукровий діабет, включає визначення предикторів розвитку захворювання. В ранковій сечі дитини за допомогою імуноферментного аналізу на імуноферментному аналізаторі визначають рівень гс-глобуліну - вітамін D-зв'язуючий білок, і при рівні вітаміну D-зв'язуючого білка у сечі вище ніж 216 мкг/л діагностують діабетичну нефропатію у дітей, хворих на цукровий діабет.

UA 117978 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до педіатрії, ендокринології та нефрології, і може бути використана для діагностики діабетичної нефропатії у дітей, хворих на цукровий діабет.

Цукровий діабет (ЦД) залишається серйозною загальносвітовою проблемою. Згідно прогнозу експертів, за період 2005-2030 рр. число випадків смерті від діабету подвоїться і ЦД стане сьомою причиною смерті в усьому світі. Одним з найбільш загрозливих судинних ускладнень ЦД є діабетична нефропатія (ДН), яка спричиняє ранню інвалідність та смерть хворих від термінальної ниркової недостатності. За даними Міжнародної Діабетичної Федерації щороку близько 500 тисяч нових пацієнтів, хворих на ЦД, потребують проведення гемодіалізу [Park C. W. Diabetic kidney disease: from epidemiology to clinical perspectives / C. W. Park // Diabetes Metab. J.-2014. - Vol. 38 (4). - P. 252-260]. Експериментальні та нечисленні клінічні дослідження показують, що при тубулоінтерстиціальних пошкодженнях нирок в сечу виділяються ферменти з різною клітинною локалізацією, білки та інші біологічно активні речовини [Kanwar Y. S. Diabetic nephropathy: mechanisms of renal disease progression / Y. S. Kanwar, J. Wada, L. Sun // E. Biol. Med.-2008. - Vol. 233 (1). - P. 4-11]. Найбільше підвищення екскреції ферментів визначається у дітей з тривалим перебігом ЦД, але ураження нирок відбувається вже на першому році захворювання. Триває пошук специфічних маркерів пошкоджень нирок на ранніх етапах формування ДН.

У зв'язку з цим діагностування ДН у дітей, хворих на ЦД, на ранніх стадіях з метою призначення необхідного обсягу лікувальних заходів є одним з найважливіших завдань практичної охорони здоров'я та медичної науки.

На сьогоднішній день є декілька способів діагностики ДН у дітей, хворих на ЦД.

До них належить спосіб, який засновано на класифікації за Mogensen, 1983 року, прийнятій в Україні, за якою відокремлюють п'ять стадій ДН, серед яких до проявів початкової нефропатії відносять високу або нормальну швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), нестійке підвищення артеріального тиску та протеїнурію (більше 500 мг на добу) [Леженко Г.О. Діабетична нефропатія у дітей, хворих на ЦД I типу: сучасні погляди на стан проблеми / Г.О. Леженко, О.Є. Пашкова // Дитячий лікар. - 2012. - № 3-4 (16-17) – С. 36-45].

Основним недоліком цього способу є його недостатня точність, а саме: використання рівня креатиніну як маркера ШКФ варіює залежно від віку, статі, рівня метаболізму в м'язовій тканині, прийнятих медикаментів, водно-сольового обміну, також через значний функціональний резерв нирок концентрація креатиніну може не змінюватися навіть у випадках, коли більша частина ниркової тканини вже не функціонує. Крім того, ШКФ може бути неінформативною в дебюті діабету, при його декомпенсації, уживанні високобілкової дієти. Важливо, що даний спосіб є інвазивним, а використання інвазивного методу дослідження, з великою кількістю крові хворого, має особливе значення у дітей, зокрема раннього віку.

Одним з найбільш інформативних методів діагностики ДН є дослідження рівня мікроальбумінурії (МАУ), яка визначається тричі протягом 2-3 міс. Основним недоліком цього методу є спізнана діагностика, адже наявність МАУ свідчить про розвиток у хворого III стадії ДН, коли зупинити прогресування процесу в сторону термінальної стадії хронічної ниркової недостатності можливо лише у 50 % хворих [Хирманов В.Н. Факторы риска: микроальбуминурия / В.Н. Хирманов // Тер. архив.-2004. - № 9. - С.78-84; Дедов И.И. Диабетическая нефропатия / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. - М. Универсум пабблишинг, 2000.-240 с.]. До недоліків цього методу можна віднести тривалу діагностику ДН, разом з тим МАУ може визначатися не тільки при ЦД, але й при фізичних навантаженнях, інфекції сечовивідних шляхів, при декомпенсації ЦД, фебрильній температурі, при вадах серця, у підлітків протягом періоду інтенсивного зростання.

Відомий також спосіб діагностики ДН у дітей, хворих на ЦД, заснований на визначенні екскреції цистатину С у ранковій сечі за допомогою методу імуноферментного аналізу на аналізаторі "LabLine-90" (Австрія) з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми "Biovendor Human Cystatin C, ELISA" (Чехія), і при рівні цистатину С у сечі вище ніж $1,9 \pm 1,4$ нг/мг діагностують ДН у дітей, хворих на ЦД [Сенаторова А.С. Диагностическая ценность цистатина С в моче у детей с сахарным диабетом 1-го типа как раннего маркера диабетической нефропатии / А.С. Сенаторова, Е.Г. Муратова // Теоретическая и клиническая медицина.-2013. - Т. 94, № 2. - С. 186-189].

Даний спосіб діагностики ДН у дітей, хворих на ЦД, є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю і результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

Основним недоліком цього способу діагностики ДН у дітей, хворих на ЦД, є його недостатня точність. Навіть, якщо дані про рівні цистатину С і креатиніну крові бралися разом в більш

складні рівняння, вони були нечутливими до визначення низького рівня зниження маси нефронів, особливо у пацієнтів з добре збереженими функціями нирок або при наявності протеїнурії [Майданик В.Г. Информативность современных маркеров диабетической нефропатии у детей / В.Г. Майданик, А.Н. Муренко // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. - 2014. - Т. 5, № 3. - С. 55-70].

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі поставлено задачу підвищення точності діагностики ДН у дітей, хворих на ЦД.

Задачу, яку поставлено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі діагностики ДН у дітей, хворих на ЦД, який включає визначення предикторів розвитку захворювання, згідно з корисною моделлю, в ранковій сечі дитини за допомогою імуноферментного аналізу на імуноферментному аналізаторі визначають рівень α_2 -глобуліну - вітамін D-зв'язуючий білок (ВДЗБ), і при рівні ВДЗБ у сечі вище ніж 216 мкг/л, діагностують ДН у дітей, хворих на ЦД.

Технічний ефект корисної моделі, а саме підвищення точності діагностики ДН у дітей, хворих на ЦД, обумовлений синергізмом заходів, що заявляються та їх кількісних значень. ВДЗБ відомий як α_2 -глобулін, належить до класу α_2 -глобулінів, основною функцією якого є транспортування вітаміну D до всього організму, також він грає важливу роль в імунних реакціях і запальному процесі. Переважна кількість вітаміну D в крові циркулює в пов'язаному з ВДЗБ стані. ВДЗБ фільтрується в клубочках і згодом поглинається клітинами проксимальних канальців за допомогою рецептор-опосередкованого механізму. Підвищення точності способу досягають за рахунок високої інформативності та доступності; визначення ВДЗБ просте для практичного виконання, не потребує багато крові пацієнта та може бути використане у дітей раннього віку.

Спосіб виконують наступним чином: Ранкову сечу дитини у кількості 1 мл беруть у суху пробірку при надходженні хворого до стаціонару перед проведенням лікування. Визначення рівня ВДЗБ проводять імуноферментним аналізом, з використанням комерційного набору реагентів "Vitamin D binding protein, ELISA", (кат. № 2314), фірми "Immundiagnostik" (Німеччина), відповідно до інструкцій виробника на імуноферментному аналізаторі "LabLine-90" (Австрія). І, якщо рівень ВДЗБ у сечі вище ніж 216 мкг/л, діагностують ДН у дітей, хворих на ЦД.

Ефективність способу доведена клінічними дослідженнями.

На великій кількості спостережень визначено контрольні показники ВДЗБ у дітей: 125,0 (116,5; 136,0) мкг/л, $p=0,0000$.

Було встановлено, що у дітей, хворих на ЦД, при рівні ВДЗБ у сечі вище ніж 216 мкг/л, діагностують ДН.

Таким чином, визначення ВДЗБ у сечі дітей, хворих на ЦД, дозволяє на ранніх стадіях хвороби діагностувати ДН та вирішувати терапевтичну тактику ведення хворих.

Ефективність способу ілюструють наступні приклади:

Приклад 1

Дитина Наталія С., 12 років, була прийнята до стаціонару зі скаргами на спрагу, прибавку в вазі до 1 кг на рік при задовільному апетиті, підвищення артеріального тиску до 160/90 мм рт. ст., головний біль у скроневій ділянці. В приймальному відділенні стан хворої було розцінено як середньотяжкий. З анамнезу відомо, що дівчинка хворіє на ЦД I типу протягом 12 років. Спадковість не обтяжена. У першу добу перебування дитини у стаціонарі було проведено дослідження рівня ВДЗБ у сечі. Отримано наступні результати: ВДЗБ у сечі складає 221,0 мкг/л. Діагностовано ДН на тлі ЦД I типу, тяжкої форми. Призначена відповідна терапія: корекція вуглеводного обміну, інсулінотерапія - НовоРapid - 8 ОД. (3 рази на день перед прийомом їжі); Левемір - 18 ОД. (1 раз на день увечері). Лікування ДН: дієта з обмеженням тваринного білка (до 0,9-1,2 г/кг на добу) і солі, як нефропротекторної терапії ІАПФ - лізиноприл 10 мг 1 раз на день увечері. Подальше спостереження пацієнта в динаміці виявило покращення загального стану та самопочуття, зі сторони нирок спостерігалось зниження рівня МАУ. Заключний діагноз: ЦД, I тип, тяжка форма, глікемічний контроль з високим ризиком для життя. ДН III ст.

Приклад 2

Дитина Олексій Ш., 16 років, був прийнятий до стаціонару зі скаргами на спрагу, прибавку в вазі до 2 кг на рік при задовільному апетиті. В приймальному відділенні стан хворого було розцінено як середньотяжкий. З анамнезу відомо, що хлопчик хворіє на ЦД I типу протягом 8 років. У обох батьків - хронічний пієлонефрит. У першу добу перебування дитини у стаціонарі було проведено дослідження рівня ВДЗБ у сечі. Отримано наступні результати: ВДЗБ у сечі складає 186,0 мкг/л. Діагностовано ЦД I типу, тяжкої форми, без ДН. Призначена відповідна терапія: корекція вуглеводного обміну, інсулінотерапія - Хумулін Регуляр - 10 ОД. (3 рази на день перед прийомом їжі); Хумулін НРХ - 8 ОД. (2 рази на день). Подальше спостереження

пацієнта в динаміці виявило покращання загального стану та самопочуття. Заключний діагноз: ЦД, I тип, тяжка форма, глікемічний контроль з високим ризиком для життя.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

5

Спосіб діагностики діабетичної нефропатії у дітей, хворих на цукровий діабет, що включає визначення предикторів розвитку захворювання, який **відрізняється** тим, що в ранковій сечі дитини за допомогою імуноферментного аналізу на імуноферментному аналізаторі визначають рівень α_2 -глобуліну - вітамін D-зв'язуючий білок, і при рівні вітаміну D-зв'язуючого білка у сечі

10

вище ніж 216 мкг/л діагностують діабетичну нефропатію у дітей, хворих на цукровий діабет.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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