



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **105231** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61B 10/00
G01N 33/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 08582	(72) Винахідник(и): Зограб'ян Рубен Овакимович (UA), Закордонець Владислав Пилипович (UA), Шелест Володимир Володимирович (UA)
(22) Дата подання заявки: 04.09.2015	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.03.2016	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.03.2016, Бюл.№ 5	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ХІРУРГІЇ ТА ТРАНСПЛАНТОЛОГІЇ ІМЕНІ О.О. ШАЛІМОВА НАМН УКРАЇНИ, вул. Героїв Севастополя, 30, м. Київ, 03680 (UA)

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ХРОНІЧНОЇ РЕАКЦІЇ ВІДТОРГНЕННЯ НИРКОВОГО АЛОТРАНСПЛАНТАТУ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики хронічної реакції відторгнення ниркового алотрансплантату включає забір дослідного матеріалу та його дослідження. Як дослідний матеріал використовують кров, в якій за допомогою проточного цитофлуориметра досліджують рівень Т-активованих лімфоцитів та В-клітин..

UA 105231 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до діагностики, і може бути використана для неінвазивної діагностики при трансплантації під час лікування хворих з хронічною патологією ниркового алотрансплантату (НАТ) - хронічним відторгненням, у віддаленому післятрансплантаційному періоді.

Відомий спосіб діагностики хронічної реакції відторгнення ниркового алотрансплантату, який включає забір досліджуваного матеріалу - тканини алотрансплантату за допомогою пункційної біопсії під контролем ультразвуку та гістологічне дослідження фрагменту алотрансплантату, за результатами якого встановлюють діагноз [Williams W.W. Technical aspects of renal allograft biopsy // Short Course of Clinical Practice of Nephrology, Syllabus // 30th Annual Meeteng. - San-Antonio. - 1997. - P. 84-89].

Недоліком цього способу є обмеженість його застосування, оскільки мають місце протипоказання до проведення пункції та травматичність, оскільки досліджуваним матеріалом є фрагмент алотрансплантату, який отримують за допомогою пункції.

Задачею корисної моделі є розробка такого способу діагностики хронічної реакції відторгнення ниркового алотрансплантату, який за рахунок використання як досліджуваного матеріалу крові, забезпечував би розширення області його використання через відсутність протипоказання до проведення дослідження та виключення травмування ниркового алотрансплантату.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі діагностики хронічної реакції відторгнення ниркового алотрансплантату, який включає забір дослідного матеріалу та його дослідження, згідно з корисною моделлю, як дослідний матеріал використовують кров, в якій за допомогою проточного цитофлуориметра досліджують рівень Т-активованих лімфоцитів та В-клітин, і в разі, коли

$(CD\ 3+, HLA-DR+)/ (CD\ 3-, CD\ 19+, HLA-DR+) > 2,65$ та $< 5,7$,

де $(CD\ 3+, HLA-DR+)$ - рівень Т-активованих лімфоцитів;

$(CD\ 3-, CD\ 19+, HLA-DR+)$ - рівень В-клітин, діагностують хронічну реакцію відторгнення НАТ.

Використання як досліджуваного матеріалу крові виключає необхідність травмування ниркового алотрансплантату, оскільки відпадає потреба проводити його пункцію. Крім цього дослідження рівнів субпопуляцій лімфоцитів не має протипоказань до застосування, що дозволяє проводити діагностику у всіх без виключення реципієнтів ниркового алотрансплантату.

Вказані в формулі числові значення рівнів та співвідношень окремих популяцій лімфоцитів вибрані на підставі клінічних спостережень за 19 хворими. Досліджено рівні субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові (лімфоцити $(CD\ 45\ bright)$, Т-клітини $(CD\ 3+, CD\ 19-)$, Т-хелпери $(CD\ 3+, CD\ 4+)$, Т-цитотоксичні $(CD\ 3+, CD\ 8+)$, Т-активовані $(CD\ 3+, HLA-DR+)$, Т-NK клітини $(CD\ 3+, CD\ 16+/56+)$, В-клітини $(CD\ 3-, CD\ 19+, HLA-DR+)$, NK-клітини $(CD\ 3-, CD\ 16+/CD\ 56+)$), та їх співвідношення. Аналіз даних показав статистично достовірну значимість індексу співвідношення рівня Т-активованих лімфоцитів до рівня В-клітин в діагностиці хронічної реакції відторгнення ниркового алотрансплантату.

Спосіб виконують таким чином. В пізньому післяопераційному періоді у пацієнта, якому клінічно встановлено діагноз хронічної дисфункції ниркового алотрансплантату, паралельно з традиційними загальноклінічними та інструментальними методами обстеження, беруть кров із вени, в якій за допомогою проточного цитофлуориметра досліджують рівні Т-активованих лімфоцитів $(CD\ 3+, HLA-DR+)$, В-клітин $(CD\ 3-, CD\ 19+, HLA-DR+)$ та розраховують їх співвідношення.

В разі, коли

$(CD\ 3+, HLA-DR+)/ (CD\ 3-, CD\ 19+, HLA-DR+) > 2,65$ та $< 5,7$,

де $(CD\ 3+, HLA-DR+)$ - рівень Т-активованих лімфоцитів;

$(CD\ 3-, CD\ 19+, HLA-DR+)$ - рівень В-клітин, діагностують хронічну реакцію відторгнення НАТ.

Приклад 1.

Хвора Х., 35 років, історія хвороби № 2939.

Діагноз: хронічний гломерулонефрит, ХНН IV ст., пролонгована програмним гемодіалізом. 10.07.13 року хворій виконана операція трансплантації донорської нирки, а через півтора роки в неї з'явилась артеріальна гіпертензія, незначна протеїнурія, підвищився рівень креатиніну та сечовини крові. Було діагностовано хронічну дисфункцію ниркового алотрансплантату. При обстеженні у пацієнтки виявилися наступні показники рівнів Т-активованих лімфоцитів та В-клітин та їх співвідношень: $(CD\ 3+, HLA-DR+)$ 7,8 %, $(CD\ 3-, CD\ 19+, HLA-DR+)$ - 2,2 %, (Т-активовані лімфоцити / В-клітини) - 3,55.

Враховуючи всі ці відомості, було діагностовано хронічну реакцію відторгнення НАТ, яка була підтверджена морфологічним дослідженням (пункційна біопсія трансплантованої нирки). Пульс-терапія кортикостероїдами та конверсія з циклоспорину на такролімус призвела до покращення показників функції НАТ.

5 Приклад 2.

Хворий Л., 25 років. Історія хвороби № 2448.

Діагноз: ХХН-Vct. Хронічний гломерулонефрит. ХНН IV ст., пролонгована програмним гемодіалізом. 23.04.09 року хворому виконана операція трансплантації донорської нирки. Через п'ять років у нього з'явилась артеріальна гіпертензія, протеїнурія, підвищився рівень креатиніну та сечовини крові. Була діагностована хронічна дисфункція ниркового алотрансплантату. При обстеженні у хворого виявилися наступні показники рівнів Т-активованих лімфоцитів та В-клітин та їх співвідношень: (CD 3+, HLA-DR+) - 5,0 %, (CD 3-, CD 19+, HLA-DR+) - 8,1 %, (Т-активовані лімфоцити / В-клітини) - 0,62.

Концентрація циклоспорину в крові C_0 відповідала періоду спостереження та становила 102 нг/мл. Під час УЗД ниркового алотрансплантату виявлено ектазію чашково-мискової системи НАТ, що є протипоказанням до виконання біопсії. Враховуючи всі ці відомості, було діагностовано відсутність хронічної реакції відторгнення ниркового алотрансплантату. Встановлено діагноз: стеноз сечоводу трансплантованої нирки. Стентування сечоводу трансплантату та ренопротекторна терапія призвели до покращення показників функції НАТ.

20 Приклад 3.

Хвора С., 45 років, історія хвороби № 4974.

Діагноз: ХХН-V ст. Хронічний гломерулонефрит. ХНН-IV ст., пролонгована програмним гемодіалізом. 29.09.13 року хворій виконана операція трансплантації донорської нирки, а через дев'ять місяців у неї з'явилась артеріальна гіпертензія, протеїнурія, зменшився діурез, підвищився рівень креатиніну та сечовини крові. Було діагностовано хронічну дисфункцію ниркового алотрансплантату. При обстеженні у пацієнтки виявилися наступні показники рівнів Т-активованих лімфоцитів та В-клітин та їх співвідношень: (CD 3+, HLA-DR+) - 1,9 %, (CD 3-, CD 19+, HLA-DR+) - 0,2 %, (Т-активовані лімфоцити / В-клітини) - 9,50.

Концентрація циклоспорину C_0 в сироватці крові виходила за межі референтних значень для даного періоду спостереження та становила 452,2 нг/мл. Враховуючи всі ці відомості, було діагностовано відсутність хронічної реакції відторгнення ниркового алотрансплантату. Встановлено діагноз: циклоспорин-асоційована нефротоксичність. Діагноз був підтверджений морфологічним дослідженням (пункційна біопсія трансплантованої нирки). Зниження дози циклоспорину та призначення нефропротекторних препаратів призвело до покращення показників функції НАТ.

Запропонований спосіб паралельно із аналогом використали у 19 хворих з пересадженою ниркою і встановленим діагнозом хронічної дисфункції ниркового алотрансплантату, у 3 із яких були протипоказання до виконання біопсії, а у 2 інших виникли ускладнення після проведення біопсії НАТ.

Таким чином, порівняння з аналогом показує, що використання запропонованого способу дозволяє розширити область його використання в діагностиці хронічної реакції відторгнення НАТ через відсутність протипоказання до проведення дослідження та виключення травмування ниркового алотрансплантату.

45 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики хронічної реакції відторгнення ниркового алотрансплантату, який включає забір дослідного матеріалу та його дослідження, який **відрізняється** тим, що як дослідний матеріал використовують кров, в якій за допомогою проточного цитофлуориметра досліджують рівень Т-активованих лімфоцитів та В-клітин, і в разі, коли (CD 3+, HLA-DR+)/(CD 3-, CD 19+, HLA-DR+) >2,65 та <5,7, де (CD 3+, HLA-DR+) - рівень Т-активованих лімфоцитів; (CD 3-, CD 19+, HLA-DR+) - рівень В-клітин, діагностують хронічну реакцію відторгнення ниркового алотрансплантату.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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