



УКРАЇНА

(19) UA (11) 38582 (13) U
(51) МПК (2006)
G01N 33/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ СТАДІЙ НЕФРОПАТІЇ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБІ

1

2

(21) u200809551

(22) 21.07.2008

(24) 12.01.2009

(46) 12.01.2009, Бюл.№ 1, 2009 р.

(72) КОРКУШКО ОЛЕГ ВАСИЛЬОВИЧ, UA, КУЛИНИЧ РОМАН ЛЕОНІДОВИЧ, UA

(73) ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, UA

(57) Спосіб діагностики стадій нефропатії у хворих на гіпертонічну хворобу, що включає проведення імуноферментного дослідження з визначенням рівня альбумінурії (АУ) порції сечі, який **відрізняється** тим, що додатково проводять імуноферментне визначення рівня бета-2-мікроглобулінурії (бета-2-МГУ) порції сечі, лабораторне біохімічне дослідження концентрації креатиніну у сироватці крові та сечі для розрахунку кліренсу ендogenous креатиніну до та після проведення перорального навантаження білком в умовах адекватного водно-

го режиму у рамках визначення функціонального ниркового резерву (ФНР) та оцінюють рівень швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ, C_{croft-Gault} формула), після чого підраховують індивідуальний сумарний бальний показник наступним чином: 0 балів - АУ<30 мг/л або бета-2-МГУ<400мкг/л або ФНР≥10% або ШКФ у діапазоні 80-120мл/хв.); 1 бал - АУ 30-300 мг/л або бета-2-МГУ 400-600мкг/л або ФНР у діапазоні 5-10% або ШКФ>120мл/хв.; 2 бали - АУ>300мг/л або бета-2-МГУ>600мкг/л або ФНР<5% або ШКФ<80мл/хв.) та визначають наявність та ступінь виразності ураження нирок за наступними критеріями бальної оцінки стадії гіпертензивної нефропатії: 0 балів - відсутність гіпертензивного ураження нирок; індивідуальна сума балів 1-3 включно - початкова гіпертензивна нефропатія і бальний сумарний показник, що складає більш ніж 3 бали, - стадія явної гіпертензивної нефропатії.

Корисна модель стосується медицини, а саме кардіології та нефрології і може бути використана для діагностики стадій нефропатії при гіпертонічній хворобі.

Гіпертонічна хвороба (ГХ), не дивлячись на досягнуті за останні десятиліття успіхи у вивченні патогенетичних механізмів її виникнення і прогресу, впровадження нових класів протигіпертензивних препаратів і терапевтичних стратегій, не тільки залишається одним з найбільш поширених захворювань серцево-судинної системи, яким страждає близько 23% дорослого населення України, але і істотно підвищує ризик розвитку таких патологічних станів, як ішемічна хвороба серця, цереброваскулярна патологія, хронічна серцева недостатність, аритмії, нефроангіосклероз і хронічна ниркова недостатність. Слід зазначити, що прогноз щодо життя хворого артеріальною гіпертонією (АГ) регламентується насамперед залученістю у патологічний процес органів-мішеней і вираженістю їх морфо-функціональних змін. В рамках цього роль нирок у патогенезі і розвитку ГХ знов стала предметом жвавої дискусії, гостроту якої додає наяв-

ність тривалого періоду латентної ниркової дисфункції.

Згідно останнім (2007) рекомендаціям щодо ведення хворих з АГ Європейського суспільства гіпертензії та Європейського суспільства кардіологів (ESH/ESC, 2007) субклінічне ураження органів-мішеней є проміжною стадією кардіоваскулярного континууму і детермінантою серцево-судинного ризику, у зв'язку з чим хворі на ГХ вимагають спеціального обстеження для виявлення цих ранніх порушень і лікування з метою їх реверсії. В той же час, порушення функціонального стану нирок та розвиток гіпертензивної нефропатії сприяє не тільки стабілізації та прогресуванню АГ при ГХ, але й істотно збільшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

Такі критерії порушення функціонального стану нирок як протеїнурія і підвищення рівня креатиніну сироватки, зазвичай свідчать вже про пізні етапи патологічного процесу у нирках, стадію гіпертензивного нефроангіосклерозу, який, в свою чергу, сприяє як розвитку хронічної ниркової недостатності та вказує на високий ризик ускладнень та кардіоваскулярної смертності. Все це вказує на

(13) U

(11) 38582

(19) UA

необхідність впровадження надійного способу діагностики доклінічних етапів гіпертензивної нефропатії при гіпертонічній хворобі. Визначення субклінічних стадій гіпертензивної нефропатії дозволить своєчасно провести індивідуальний підбір патогенетичне обґрунтованого лікування та запобігти подальшому прогресуванню артеріальної гіпертензії та її кінцевих точок.

Наявні у теперішній час різноманітні способи оцінки порушення функціонального стану нирок при АГ стосуються або окремого проведення різноманітних функціональних тестів, визначення рівня екскреції мікропротеїнів з сечею, або оцінки швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ, за кліренсом ендogenous креатинину або розрахунковим методом (формула Crockcroft-Gault чи MODIFICATION OF DIET IN RENAL DISEASE (MDRD)) та дослідження стану ниркового кровотоку (шляхом визначення індексів васкулярної резистентності методом доплерографії на рівні магістрального стовбура чи гілок ниркових артерій або визначенням ниркового плазмотоку при динамічній сцинтиграфії нирок) та інші. Але ці методи дозволяють розрізнено провести оцінку окремо як порушення фільтраційної функції нирок, патологію у каналцевому апараті нефрону або дослідити зміни у стані реальної гемодинаміки і не спроможні одночасно комплексно встановити ступінь залученості нирок як органа-мішені та не дозволяють с визначити стадію гіпертензивної нефропатії.

У процесі патентного пошуку ми не знайшли у доступній нам літературі способів визначення саме ступеню ураження нирок при ГХ, на відміну від оцінки стадій порушення функціонального стану нирок у хворих на цукровий діабет. А найбільш близьким за технічною сутністю та результатом, що досягається, є відомий спосіб діагностики гіпертензивної нефропатії, відомий як "Спосіб діагностики нефропатії у хворих на гіпертонічну хворобу" [Поливода С.М., Черепок О.О., Кулинич Р.Л. Патент 69996 А Україна МПК7 G01N21/00 Реєстр. №2003121995; Заяв. 22.12.2003; Спубл. 15.09.04 // Промислова власність. - 2004. - №9. - С.4.170] і обраний нами за прототип. Спосіб полягає у наступному: отримують порцію сечі у досліджуваних осіб стандартним способом. Із отриманого об'єму сечі стандартним способом відбирають 1мл для подальшого дослідження. Визначають вміст альбуміну у сечі стандартним способом. При вмісті альбуміну вище 25мг/л діагностують тільки наявність нефропатії у хворих на ГХ.

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

1. Проведення імуноферментного дослідження.

2. Визначення вмісту альбуміну у порції сечі.

Цей спосіб є недостатньо ефективним, тому що проводиться оцінка лише стану капілярно-гломерулярного апарату нефрону, не враховують наявність дисфункції у тубулярному сегменті, стан внутрішньоклубочкової гемодинаміки, змін швидкості клубочкової фільтрації у вигляді як гіпоперфузії, так і гіперфільтрації, які поряд з діагностикою гіпертензивної нефропатії за рівнем екскреції альбуміну з сечею також є важливими маркерами

ураження нирок і можливими предикторами розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій та ускладнень.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу діагностики стадій гіпертензивної нефропатії шляхом комплексного дослідження функціонального стану нирок у хворих на ГХ, а саме визначення рівня екскреції альбуміну (альбумінурії - АУ) та β_2 -мікроглобуліну (бета-2-МГУ) сечі, розрахунок показника ШКФ за Crockcroft-Gault формулою, дослідження динаміки рівня гломерулярної фільтрації (за кліренсом ендogenous креатинину) після проведення стимуляції в рамках оцінки стану функціонального ниркового резерву (ФНР), що, у комплексі, забезпечить простоту, статистичне підвищення вірогідності, точності і своєчасності діагностики гіпертензивної нефропатії.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі, який включає проведення лабораторного імуноферментного дослідження з визначенням АУ порції сечі новим є те, що додатково проводять лабораторне імуноферментне дослідження бета-2-МГУ порції сечі, біохімічне дослідження концентрації креатинину у сироватці крові та сечі для розрахунку кліренсу ендogenous креатинину до та після проведення перорального навантаження білком в умовах адекватного водного режиму у рамках визначення функціонального ниркового резерву та оцінки рівня ШКФ (Crockcroft-Gault формула), підраховують індивідуальний сумарний бальний показник (див. таблицю) наступним чином: 0 балів - АУ<30мг/л або бета-2-МГУ<400мкг/л або ФНР>10% або ШКФ у діапазоні 80-120мл/хв.; 1 бал - АУ 30-300 мг/л або бета-2-МГУ 400-600мкг/л або ФНР у діапазоні 5-10% або ШКФ>120мл/хв.; 2 бала - АУ>300мг/л або бета-2-МГУ>600мкг/л або ФНР<5% або ШКФ<80мл/хв.) та визначають наявність та ступень виразності ураження нирок за наступними критеріями бальної оцінки стадій гіпертензивної нефропатії: 0 балів - відсутність гіпертензивного ураження нирок, індивідуальна сума балів 1-3 включно - початкова і гіпертензивна нефропатія і бальний сумарний показник, що складає більш, ніж 3 бали - стадія явної гіпертензивної нефропатії.

Таблиця

Критерії бальної оцінки стадій нефропатії у хворих на ГХ

Показник	0 балів	1 бал	2 бали
АУ, мг/л	<30	30-300	≥300
Бета-2-МГУ, мкг/л	<400	400-600	≥600
ШКФ, мл/хв./1,73м ²	80-120	>120	<80
ФНР, %	≥10	5-10	<5

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом полягає у наступному: зазначений комплексний підхід щодо визначення наявності і ступеню порушення функціонального стану нирок у рамках діагностики стадій гіпертензивної нефропатії дозволяє у повній мірі оцінити стан, ступінь проникливості та селективність гломерулярного фільтру нефрону,

визначити ступінь дисфункції тубулярного апарату нирок, дослідити стан інтрагломерулярної гемодинаміки та встановити вираженість змін фільтраційної здатності нирок. На підставі цих даних розроблений новий спосіб діагностики стадій гіпертензивної нефропатії дозволить не тільки адекватно і достовірно оцінити виразність патологічних змін у функціональному стану нирок, а й визначити рівень ризику виникнення серцево-судинних та ренальних ускладнень, що дозволить своєчасно провести необхідні лікувальні заходи щодо корекції порушення функціонального стану нирок при ГХ з індивідуальним призначенням патогенетичне обґрунтованої терапії та запобігти появі патологічних змін в організмі хворих на ГХ, пов'язаних з прогресуванням гіпертензивного ураження нирок та розвитком хронічної ниркової недостатності.

Нами було відібрано 4 найбільш значущих показника, які дозволяють з найбільшим ступенем надійності правильно класифікувати наявність і стадію нефропатії: ШКФ, ФНР, АУ, бета-2-МГУ. Представлені кількісні характеристики бальної оцінки стадій гіпертензивної нефропатії базуються як на власних дослідженнях (розраховані нами референтні значення для верхньої межі бета-2-МГУ для норми, яке відповідає 99 перцентилу значень вибірки практично здорових осіб і складає заокруглено 400мкг/л, або є загальноприйнятими (наявність мікроальбумінурії/протеїнурії, порушення ШКФ (зниження або гіперфільтрація), патологічні зміни в резервній фільтраційній здатності нирок у відповідь на проведення проби при оцінці ФНР).

Оцінка сукупності вищезазначених клініко-лабораторних ознак, яка проведена уперше, дозволить підвищити ефективність діагностики ступеня залучення нирок як органу-мішені в патологічний процес при ГХ у процесі формування гіпертензивної нефропатії.

Спосіб здійснюють таким чином:

1. Після шпиталізації хворого до стаціонару проводять оцінку його клінічного стану в залежності від скарг, анамнезу хвороби, даних фізикального обстеження. Проводять загальноприйняті основні та додаткові обстеження. На підставі сукупних даних обстеження за критеріями ВООЗ та згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2007) і Української асоціації кардіологів (2007) встановлюють попередній діагноз гіпертонічної хвороби та виключають наявність супутніх захворювань нирок та станів, які можуть вплинути на показники, що досліджуються.

2. У відповідності до корисної моделі досліджують показники АУ, бета-2-МГУ та оцінюють ФНР з ШКФ.

3. Підраховують індивідуальний сумарний бальний показник наступним чином: 0 балів - АУ<30мг/л або бета-2-МГУ<400мкг/л або ФНР≥10% або ШКФ у діапазоні 80-120мл/хв.; 1 бал - АУ 30-300мг/л або бета-2-МГУ 400-600мкг/л або ФНР у діапазоні 5-10% або ШКФ>120мл/хв.; 2 бала - АУ>300мг/л або бета-2-МГУ>600мкг/л або ФНР<5% або ШКФ<80мл/хв.

4. Визначають наявність та ступень виразності ураження нирок за наступними критеріями бальної

оцінки стадії гіпертензивної нефропатії: 0 балів - відсутність гіпертензивного ураження нирок; індивідуальна сума балів 1-3 включно - початкова гіпертензивна нефропатія і бальний сумарний показник, що складає більш, ніж 3 бали - стадія явної гіпертензивної нефропатії.

Наявні на теперішній час дані вказують на можливість використання показників ФНР, ШКФ, АУ бета-2-МГУ як ранніх субклінічних, так і явних маркерів нефропатії у пацієнтів з ГХ, а розроблена система бальної оцінки стадій гіпертензивної нефропатії дозволяє оцінити ступінь залученості нирок, як органу-мішені, у патологічний процес при ГХ.

Приклад: хворий Н. 49 років надійшов в кардіологічне відділення Запорізької обласної клінічної лікарні з скаргами на запаморочення, головний біль, "мільтішіння цяток" перед очима, дзвін в вухах, задишку при фізичному навантаженні. Вважає себе хворим протягом 9 років, коли вперше, без видимої причини, було зареєстровано носову кровотечу, яка супроводжувалася підвищенням систолічного артеріального тиску до 185 та діастолічного до 100мм.рт.ст. Згодом хворий неодноразово знаходився на стаціонарному лікуванні з приводу гіпертонічної хвороби, одержував амбулаторну терапію β-блокаторами і діуретиками. За два дні до надходження в клініку, після сильного психо-емоційного потрясіння, з'явилися вищезазначені скарги на тлі високих цифр артеріального тиску (до 200 і 105мм.рт.ст.), і хворий був госпіталізований для купірування гіпертонічної кризи та корекції терапії, що проводиться. Анамнез життя - без особливостей, мати хворого страждала гіпертонічною хворобою, іншої спадкової патології в родині не виявлено. Пацієнт не палить, інші шкідливі звички заперечує, алергологічний анамнез не обтяжений. Об'єктивно спостерігаються наступні зміни. Артеріальний тиск в момент надходження 192 і 104мм.рт.ст. на лівій і 186 і 110мм.рт.ст. на правій плечових артеріях, пульс 79 ударів в хвилину, задовільних властивостей. При пальпації верхівний поштовх визначається на 2см вліво від середньоключичної лінії з лівої сторони у 6 міжребер'ї, поширений, збільшений по висоті, посилений. Перкуторно - розширення границі відносної серцевої тупості, аускультативно - діяльність серця правильна, посилений I тон на верхівці серця, в легенях дихання везикулярне. Частота дихання 18 за хв. На електрокардіограмі - ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, порушення процесів реполяризації в лівих грудних відведеннях. При ехокардіографічному дослідженні спостерігається збільшення кінцеводіастолічного і кінцевосістолічного об'ємів лівого шлуночка, помірне зниження його скорочувальних властивостей, потовщення задньої стінки лівого шлуночка та міжшлуночкової перетинки, наявна гіпертрофія міокарда лівого шлуночка (індекс маси міокарда лівого шлуночка 135г/м²). При ультразвуковому дослідженні нирок патології не виявлено. При рентгенологічному дослідженні в легенях посилений судинний малюнок, корені структурні. При дослідженні очного дна визначається звуження і склерозування артерій, вени повнокровні, поширені, феномен Салюса-Гуна

II-ступеня. Дані 24-годинного моніторингування АТ: за добу САТ макс. - 173мм.рт.ст., серед. - 150,7мм.рт.ст., ІЧ - 87,8%; ІПГСАТ 429мм.рт.ст/ч*24ч; ДАТ макс. - 106мм.рт.ст., серед. - 89мм.рт.ст., ІЧСАТ - 59%; ІПГДАТ 127мм.рт.ст/ч*24ч; вдень САТ макс. - 173мм.рт.ст., серед. - 149мм.рт.ст., ІЧ - 83,9%; ІПГ 262мм.рт.ст/ч*24ч, ДАТ макс. - 106мм.рт.ст., серед. - 87,9мм.рт.ст., ІЧ - 41,1%; ІПГ 61,7мм.рт.ст/ч*24ч; вночі САТ макс. - 171мм.рт.ст., серед. - 155мм.рт.ст., ІЧ - 100%; ДАТ макс. 100мм.рт.ст., серед. - 91мм.рт.ст., ІЧ - 100%; ДІ САТ - (-3,95%), ДІ ДАТ - (-3,64%). Тип циркадного ритму АТ - "night peaker". Дані інших інструментальних та лабораторних досліджень без клінічно значущих змін. Враховуючи скарги хворого, клінічну картину захворювання, дані об'єктивного дослідження і зважаючи на результати додаткових інструментальних методів дослідження, хворому був поставлений клінічний діагноз: Гіпертонічна хвороба, II стадія, гіпертензивне серце, гіпертензивна ретинопатія. СНІ. Враховуючи часту асоціацію ураження нирок з формуванням гіпертензивної нефропатії із підвищеним артеріальним тиском та з метою оптимізації протигіпертензивної терапії, хворому було проведено визначення АУ, яка склала 21мг/л, що свідчило про відсутність у хворого гіпертензивного ураження нирок. Але беручи до уваги наявність таких несприятливих предикторів у хворого, як тривалість захворювання (близько 9 років), високу ступінь артеріальної гіпертензії, наявність ураження з боку інших органів-мішеней (гіпертензивне серце, гіпертензивна ретинопатія), наявність обтяженого анамнезу життя у вигляді наявної інсульту у матері та стенокардії з серце-

вою недостатністю у батька, нерегулярний прийом антигіпертензивних препаратів (адельфан та тено-рік) та відсутність супутніх захворювань нирок, було варто припустити наявність у хворого нефропатії внаслідок ГХ, яку не було діагностовано. Задля цього було проведено комплексне дослідження згідно способу, що пропонується, з визначенням концентрації бета-2-мікроглобуліну сечі, яка склала 490мкг/л, ШКФ (93мл/хв.) та ФНР (6,8%). Розрахований сумарний бальний показник оцінки функціонального стану нирок склав відповідно "2", тобто пацієнт має початкову нефропатію і потребує призначення органопротективної терапії (стандартним способом - визначення лише рівня альбуміну сечі, загальноприйнятого методу визначення наявності та ступеня ураження нирок - це було неможливо діагностувати). Таким чином, використання способу, що пропонується, дозволило вчасно діагностувати нефропатію у хворого з ГХ та визначити ступінь залучення нирок у патологічне коло патофізіологічних ланок гіпертонічної хвороби з призначенням патогенетичне обґрунтованої терапії, що в підсумку призвело до підвищення якості діагностики та дозволило оптимізувати лікування і відвернути появу ускладнень.

Оцінка стадій нефропатії у хворих на ГХ значним способом адекватно відображає ступінь відхилення виявлених змін від норми, дозволяє об'єктивізувати критерії, які характеризують патологічні зміни у нирках, розширяє уявлення про функціональний стан нирок і подальший прогноз, та дозволяє своєчасно зробити висновок щодо необхідності розробки раціональної нефропротективної стратегії.