



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **103221**

(13) **U**

(51) МПК

G01N 33/493 (2006.01)

G01N 33/50 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2015 05013**

(22) Дата подання заявки: **22.05.2015**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.12.2015**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.12.2015, Бюл.№ 23**

(72) Винахідник(и):

**Зуб Лілія Олексіївна (UA),
Роборчук Станіслав Володимирович
(UA)**

(73) Власник(и):

**БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ,
пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)**

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ПРОГНОЗУ ПЕРЕБІГУ РЕВМАТОЇДНОЇ НЕФРОПАТІЇ

(57) Реферат:

Спосіб оцінки прогнозу перебігу ревматоїдної нефропатії шляхом дослідження рівнів трансформуючого фактора росту-бета 1. Як фактор оцінки прогнозу ревматоїдної нефропатії використовують показники TGF- β 1 та VEGF сечі у хворих на ревматоїдний артрит з ураженням нирок.

UA 103221 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до терапії, та може бути використана для оцінки прогнозу перебігу ревматоїдної нефропатії.

Процеси імунного запалення мають велике значення у прогресуванні ревматоїдного артриту (РА), що поряд з метаболічними порушеннями спричиняє посилення проліферативних процесів в судинах нирок. Це може підтримуватися тривалою високою активністю РА та прискорювати розвиток склеротичних процесів у нирках з подальшим погіршенням функції нирок.

Визначення в сечі маркерів ангиогенезу, запалення, фіброгенезу дозволить доповнити уявлення про механізми підтримання інфільтративного процесу в сечовивідних шляхах та ініціації нефросклерозу у пацієнтів на тлі РА, а моніторинг факторів пошкодження ниркової паренхіми в динаміці перебігу захворювання дозволить оцінити ефективність комплексної терапії та прогнозувати характер перебігу захворювання (Лакомова Д.Ю., 2012).

Виявлення ранніх стадій ниркового рубцювання визначить більш раціональний підхід до питань оптимального терміну та вибору методу лікування, тривалості та частоти призначення ренопротекторної терапії (Борисова Т.Р., Багдасарова И.В., 2007).

Найближчим аналогом є спосіб раннього виявлення прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) у хворих дітей з обструктивною уропатією, хронічним гломерулонефритом та хронічним тубулоінтерстиціальним нефритом дослідження альбуміну та α_1 -мікроглобуліну добової сечі методом кінетичної нефелометрії (О.В. Борисова, С.С. Терехин, Г.А. Маковецкая, Мазур Л.И., 2012).

Недоліком є недостатня специфічність методу для контролю прогресування при тривалому перебігу ниркових пошкоджень у пацієнтів з поєднаною патологією, зокрема з РА, адже мікроальбумінурія є важливим показником клубочкової дисфункції на ранніх етапах ураження нирок, коли ще не виявлена протеїнурія у пацієнта.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб прогнозу перебігу ревматоїдної нефропатії шляхом дослідження рівнів трансформуючого фактора росту-бета 1 (TGF- β 1) та фактора росту ендотелію судин (VEGF) сечі у хворих на ревматоїдну нефропатію.

Спільними ознаками аналога та корисної моделі є раннє виявлення тубуло-гломерулярних пошкоджень визначення швидкості клубочкової фільтрації. Згідно з корисною моделлю, додатково визначають показники TGF- β 1 та VEGF сечі у хворих на ревматоїдну нефропатію.

Відмінні ознаки корисної моделі від аналога наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняння корисної моделі та аналога за ознаками

Ознака	Аналог	Спосіб, що заявляється
Раннє виявлення тубуло-гломерулярних пошкоджень	Визначають	Визначають
Визначення швидкості клубочкової фільтрації	Визначають	Визначають
Визначення показників TGF- β 1 та VEGF	Не визначають	Визначають
Раннє виявлення ознак нефросклерозу	Не визначають	Визначають
Ефективність ранньої діагностики прогресування ревматоїдної нефропатії	Неефективний	Ефективність висока

Визначення термінів, що використовуються при описі корисної моделі: ревматоїдна нефропатія показники TGF- β 1, показники VEGF, нефросклероз.

Передумови здійснення корисної моделі.

Для підвищення точності ранньої діагностики та прогнозування нефросклерозу у пацієнтів з ревматоїдною нефропатією на основі дослідження біологічних маркерів пошкодження ниркової паренхіми, виходячи з того, що структурно-функціональною одиницею нирки є нефрон, а провідна роль в ініціації та прогресуванні нефросклерозу належить судинним і тканинним змінам в ході запального процесу, доцільним можна вважати дослідження в сечі маркерів фіброгенезу - TGF- β 1, ангиогенезу - VEGF.

VEGF сечі може бути індикатором порушення ниркової гемодинаміки, посилений викид якого пов'язаний з розвитком тканинної гіпоксії. В літературі є відомості про його важливу роль у підтриманні адекватної гемодинаміки на мікроциркуляторному рівні та використання його переважно для діагностики тубулоінтерстиціального фіброзу при хронічному гломерулонефриті. Однак, відсутні дані щодо вивчення даного фактора в рамках нефросклеротичного процесу на тлі ревматоїдної нефропатії. Визначення сечового рівня VEGF у хворих на ревматоїдну

нефропатію дасть можливість встановити важкість ниркового пошкодження та інтенсивність тканинної гіпоксії.

TGF- β 1 був ідентифікований як сильний стимулятор тканинних фіброзапальних змін. Тривала артеріальна гіпертензія призводить до структурного ремоделювання нирок шляхом надмірного утворення фіброзної тканини. Такий надлишок фіброзної тканини виявляється як гломерулосклероз і тубулоінтерстиціальний фіброз. Підвищення експресії TGF- β 1 має велике значення у процесі формування гіпертензивного ураження нирок.

Визначення цих факторів дає більш раннє уявлення про пошкодження тканини нирок у хворих на ревматоїдну нефропатію, що спонукає до вчасного правильного призначення нефропротекторної терапії та запобігає швидкому настанню ниркової недостатності.

Спосіб здійснюється наступним чином.

Пацієнтів з ревматоїдною нефропатією було розподілено на 2 групи: I - з нормальною ШКФ (>90 мл/хв.) (27 осіб) та II - зі зниженою ШКФ (60-89 мл/хв.) (25 осіб). Хворим визначали вміст TGF- β 1, VEGF в добовій сечі (після її центрифугування) за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА), використовували тест-системи DRG (США).

Метод визначення VEGF заснований на твердофазному "сендвіч"-варіанті ІФА із застосуванням моно- та поліклональних антитіл до VEGF людини. Для визначення VEGF використовували тест-системи "Вектор Бест".

На першій стадії аналізу контрольні зразки та зразки, що досліджувалися, інкубували в лунках з імобілізованими антитілами. VEGF, що міститься у зразках зв'язується з імобілізованими антитілами. Матеріал, що не зв'язався видалявся відмиванням. VEGF, що зв'язався, взаємодіє при інкубації з кон'югатом № 1 (антитіла до VEGF людини з біотином). Кон'югат № 1, що не зв'язався, видалявся відмиванням. На наступній стадії кон'югат № 1, що зв'язався, взаємодіє при інкубації із кон'югатом № 2 (стрептавідин із пероксидазою хрину). Після третього відмивання кількість зв'язаного кон'югату № 2 визначали кольоровою реакцією із застосуванням субстрату пероксидази хрину - перекису водню та хромогену - тетраметилбензидину. Реакцію зупиняли додаванням стоп-реагенту та виміряли оптичну щільність розчинів в лунках при довжині хвилі 450 нм. Інтенсивність жовтого забарвлення пропорційна концентрації його у зразку VEGF. Діапазон концентрацій, що можливо виміряти - від 0 до 2000 пг/мл, чутливість аналізу - 10 пг/мл.

Технічний результат:

Результати дослідження показали вірогідне зростання вмісту TGF- β 1 та VEGF сечі у хворих з клінічно доведеною ревматоїдною нефропатією з нормальною ШКФ. При зниженні ШКФ спостерігалось вірогідне зниження рівня VEGF сечі при подальшому зростанні TGF- β 1 в сечі досліджуваних пацієнтів. Результати наведено в таблиці 2.

Таблица 2

Показники	РА без нефропатії (n=20)	РА з нефропатією	
		I група (n=27)	II група (n=25)
ШКФ мл/хв.	94,00 \pm 2,55	92,00 \pm 12,40	66,00 \pm 3,00
TGF-1 (пг/мл)	3,71 \pm 0,22	4,78 \pm 0,15*	4,99 \pm 0,19*
VEGF (пг/мл)	56,13 \pm 8,06	411,34 \pm 9,92*	278,47 \pm 7,92*

Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні з нормою

Використання запропонованого способу дозволяє прогнозувати прискорення розвитку незворотних змін в нирках та прогресуюче зниження їх функції навіть при ще достатній ШКФ, що в свою чергу дає можливість вчасно призначити нефропротекторну терапію.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб оцінки прогнозу перебігу ревматоїдної нефропатії шляхом дослідження рівнів трансформуючого фактора росту-бета 1, який **відрізняється** тим, що як фактор оцінки прогнозу ревматоїдної нефропатії використовують показники TGF- β 1 та VEGF сечі у хворих на ревматоїдний артрит з ураженням нирок.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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