



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **85183**

(13) **U**

(51) МПК

**G01N 33/48** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 06549**

(22) Дата подання заявки: **27.05.2013**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **11.11.2013**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **11.11.2013, Бюл.№ 21**

(72) Винахідник(и):

**Зуб Лілія Олексіївна (UA),  
Кулачек Вероніка Тарасівна (UA)**

(73) Власник(и):

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

## (54) СПОСІБ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ УРАЖЕНЬ НИРОК У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

(57) Реферат:

Спосіб ранньої діагностики уражень нирок у хворих на ревматоїдний артрит шляхом оцінки біохімічних показників сироватки крові. Визначають вміст  $\beta_2$ -мікроглобуліну в крові і сечі та трансформуючого фактора росту  $\beta_1$  в сироватці крові.

**UA 85183 U**



Корисна модель належить до медицини, а саме до нефрології, терапії, та може бути використана для покращання ранньої діагностики уражень нирок у хворих на ревматоїдний артрит (РА).

Ураження нирок у хворих на РА є найбільш частим і тяжким серед інших системних проявів і посідає особливе місце у зв'язку із значним впливом на прогноз і підходи до терапії (Brunner H.R., 2004; Нейко Є.М., Яцишин Р.І., 2009; Александрова Є.Н., Чемирись Н.А., 2004). В Україні поширеність РА становить 340 випадків на 100 тис. дорослого населення, причому хвороба вражає переважно людей працездатного віку (20-50 років), що призводить до частоті і тривалості госпіталізації, а нерідко й до інвалідизації.

В основі патогенезу ураження нирок при РА лежить складне поєднання вроджених та набутих дефектів імунорегуляторних механізмів (Hulselmann J.L., Zeidler H., 2004). Зміни з боку нирок у хворих на РА значно рідше діагностуються у даний час при клініко-лабораторних та інструментальних дослідженнях, ніж виявляються на секції (Bely M.I., Apathy A.J., 2004; Wolfe F., Choi H.K., 2004). Тому діагностика уражень нирок у хворих на РА, особливо на ранніх етапах патологічних змін в них, є важливим завданням сучасної медицини.

Сьогодні з метою діагностики деяких захворювань нефрологічного профілю з успіхом використовуються методи дослідження  $\beta_2$ -мікроглобулінемії, а також з метою визначення темпів прогресування хвороб нирок та глибини уражень нирок з успіхом використовується динаміка показників трансформуючого фактора росту  $\beta_1$  (ТФР- $\beta_1$ ) плазми крові хворих (Дашенко О.О., 2009; Дудар І.О., Лобода О.І., 2008; Зуб Л.О., Дріянська В.Є., 2008).

Протягом останніх десятиліть вчені приділяють значну увагу пошуку нових ефективних методів діагностики ураження нирок, способів прогнозування виникнення хронічної хвороби нирок (ХХН) та її прогресування.

Як найближчий аналог вибраний деклараційний патент на корисну модель "Процес прогнозування розвитку хронічної хвороби нирок" (див. патент України № 36693, МПК А61В 10/00, G01N 33/49, опубл.: 10.11.2008, бюл. № 21/2008)], який полягає в додатковій оцінці біохімічних показників сироватки крові, які характеризують структурні, а саме апоптогенні та вазоконстрикторні зміни у нирках, для цього визначають та порівнюють з нормою активність нетрипсиноподібних протеїназ, тоніну, кальпаїнів та  $\alpha$ -2-макроглобуліну, у пацієнтів з патологією нирок та прогнозують розвиток ХХН за їх рівнем.

Недоліки найближчого аналога полягають у тому, що обов'язковою є багатокомпонентність діагностики, не виявлено характер змін даних показників у хворих з ХХН на різних стадіях, а також необхідно дослідити та врахувати динаміку запропонованих показників при вторинних ураженнях нирок, зокрема при ревматоїдному артриті.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити ефективний спосіб ранньої діагностики уражень нирок у хворих на ревматоїдний артрит.

Поставлена задача вирішується шляхом визначення вмісту  $\beta_2$ -мікроглобуліну в крові та сечі та ТФР- $\beta_1$  сироватки пацієнтів.

$\beta_2$ -мікроглобулін є низькомолекулярним білком (11800 Да), який присутній на поверхні ядровмісних клітин як легкий ланцюг антигену головного комплексу гістосумісності - HLA. Встановлено, що  $\beta_2$ -мікроглобулін фільтрується в клубочках і на 100 % реабсорбується в проксимальних канальцях. Підвищений рівень в сироватці крові показує порушення клубочкової функції нирок. При формуванні патології нирок також зростає екскреція  $\beta_2$ -мікроглобуліну з сечею, він є маркером ураження проксимальних канальців нирок.

Доведено, що ТФР- $\beta_1$  відіграє важливу роль у патогенезі ревматичних захворювань, особливо ревматоїдного артриту. ТФР- $\beta_1$  перш за все був винайдений як протизапальний цитокін. Але в літературі останніх років йому все більш надається значення як просклеротичного. Особливо це стосується імуноопосередкованих захворювань, в тому числі і ревматоїдного артриту. Відомо, що одночасно з протизапальним ефектом, ТФР- $\beta_1$  виявляє виражену просклеротичну дію за рахунок стимуляції фібробластів. Експериментальні дані вказують і на те, що на деяких етапах розвитку хронічної ниркової недостатності рівень ТФР- $\beta_1$  корелює з розвитком фіброзу нирки. Тому оцінка показників вищевказаних цитокінів є важливим кроком на шляху до розробки методів впливу на прогресування ниркової патології.

Нами було обстежено 124 хворих на ревматоїдний артрит II-III ступеня активності. Усім хворим, які були включені у дослідження, проведено ретельне обстеження з використанням загальноприйнятих клінічних, лабораторних, біохімічних, інструментальних досліджень та оригінальних сучасних високоінформативних методів дослідження, які визначалися за допомогою уніфікованих методик, затверджених МОЗ України. Наявність хронічної хвороби нирок встановлювали згідно класифікації, прийнятої 2-м з'їздом нефрологів України (24 вересня 2005 р., м. Харків). Для визначення швидкості клуб очкової фільтрації (ШКФ) використовували

формулу Cockcroft D.W. та Gault (наказ МОЗ України № 593 від 02.12.2004 р. "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Нефрологія"). За цими даними хворих було розподілено на чотири групи (I - хворі на РА без патології нирок (n=26), II - хворі на РА з ХХН I стадії (n=34), III - хворі на РА з наявністю ХХН II стадії (n=39), IV - хворі на РА з наявністю ХХН III стадії (n=25)). Групу порівняння становили 20 здорових осіб.

Окрім загальноприйнятих лабораторних досліджень рівень ТФР- $\beta_1$  у сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу, використовували тест-системи DRG (США).

Рівень  $\beta_2$ -мікроглобуліну у сироватках крові та сечі визначали за допомогою імуноферментного аналізу, використовуючи тест-систему DRG B<sub>2</sub>MG ELISA (США). Визначення базується на принципі твердофазового ферментнозв'язаного імуносорбентного тесту.

Виявлено наступні зміни:

У хворих на РА відмічається вірогідне зростання вмісту  $\beta_2$ -мікроглобуліну відповідно до стадії ХХН. Виявлено вірогідне підвищення рівня  $\beta_2$ -мікроглобуліну у пацієнтів на РА з ураженням нирок у порівнянні з показниками хворих на РА без патології нирок. Найбільш виражене зростання рівня  $\beta_2$ -мікроглобуліну крові (таблиця 1) відмічено у хворих на РА з ХХН III стадії.

Таблиця 1

Вміст  $\beta_2$ -мікроглобуліну в крові хворих на РА з наявністю ХХН та за її відсутності (M $\pm$ m)

Показник	Контрольна група (n=26)	I (n=26)	II (n=34)	III (n=39)	IV (n=25)
$\beta_2$ -мікроглобулін мкг/мл	1,32 $\pm$ 0,01	1,31 $\pm$ 0,02	1,38 $\pm$ 0,01	1,45 $\pm$ 0,01	3,48 $\pm$ 0,01 <sup>*^</sup>

Примітка:

\*- вірогідність відносно контрольної групи (p<0,05)

^- вірогідність відносно I, II, III груп хворих (p<0,05).

Таблиця 2

Вміст  $\beta_2$ -мікроглобуліну в сечі хворих на РА з наявністю ХХН та за її відсутності (M $\pm$ m)

Показник	Контрольна група (n=20)	I (n=26)	II (n=34)	III (n=39)	IV (n=25)
$\beta_2$ -мікроглобулін мкг/мл	0,20 $\pm$ 0,01	0,26 $\pm$ 0,01	0,30 $\pm$ 0,01	1,12 $\pm$ 0,01 <sup>*^</sup>	1,99 $\pm$ 0,01 <sup>*^</sup>

Примітка:

\*- вірогідність відносно контрольної групи (p<0,001)

^- вірогідність відносно I, II груп хворих (p<0,05).

При обстеженні хворих на РА виявлено, що вміст  $\beta_2$ -мікроглобуліну в сечі (таблиця 2) відповідав межах норми і становив 0,20 $\pm$ 0,01 мкг/мл. У хворих на РА з ХХН I рівень  $\beta_2$ -мікроглобуліну не підвищений, оскільки не порушена ШКФ. Виявлено зростання вмісту  $\beta_2$ -мікроглобуліну сечі відповідно до прогресування ХХН. Найвираженіші зміни відмічено у хворих на РА з ХХН III стадії.

Таблиця 3

Характеристика вмісту ТФР- $\beta_1$  в крові хворих на РА з наявністю ХХН та за її відсутності ( $M \pm m$ )

Показник	Контрольна група (n=20)	I (n=26)	II (n=34)	III (n=39)	IV (n=25)
ТФР- $\beta_1$ (пг/мл)	56,50 $\pm$ 2,81	92,18 $\pm$ 1,99*	110,82 $\pm$ 2,31**	125,11 $\pm$ 1,29**	138,12 $\pm$ 1,13**

Примітки:

\* - вірогідність у порівнянні з контролем

\*\* - вірогідність у порівнянні з I групою.

У хворих на РА відмічається вірогідне зростання вмісту ТФР- $\beta_1$  крові (таблиця 3). Виявлено вірогідне підвищення рівня ТФР- $\beta_1$  крові в пацієнтів з ХХН відповідно до її стадії. Вміст ТФР- $\beta_1$  в крові хворих на РА >120 пг/мл свідчить про прогресування ХХН.

Отже, визначення  $\beta_2$ -мікроглобуліну крові та сечі та ТФР- $\beta_1$  є важливими біомаркерами ураження нирок у хворих на ревматоїдний артрит.

Запропонований метод, в порівнянні з відомим, забезпечує можливість виявлення патології нирок на ранніх стадіях її виникнення, що в подальшому дозволить вчасно призначити адекватні терапевтичні заходи та попередити виникнення ускладнень з боку нирок у хворих на РА.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб ранньої діагностики уражень нирок у хворих на ревматоїдний артрит шляхом оцінки біохімічних показників сироватки крові, який **відрізняється** тим, що визначають вміст  $\beta_2$ -мікроглобуліну в крові і сечі та трансформуючого фактора росту  $\beta_1$  в сироватці крові.

---

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

---

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

---

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