



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **94294** (13) **U**  
(51) МПК (2014.01)  
**A61B 5/00**

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2014 05030</b>	(72) Винахідник(и): <b>Годованець Юлія Дмитрівна (UA), Бабінцева Анастасія Геннадіївна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>12.05.2014</b>	(73) Власник(и): <b>БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.11.2014</b>	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.11.2014, Бюл.№ 21</b>	

## (54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ В РАНЬОМУ НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

### (57) Реферат:

Спосіб діагностики гострого пошкодження нирок у новонароджених дітей в ранньому неонатальному періоді шляхом визначення в сироватці крові рівня цистатину С й розрахунку швидкості клубочкової фільтрації за цистатином С. Встановлюють фактори ризику ниркової патології за оцінкою оптимальності перебігу вагітності та пологів, гострої адаптації при народженні та ступеня тяжкості соматичного стану новонародженого.

**UA 94294 U**



Корисна модель належить до галузі медицини, а саме неонатології, педіатрії та дитячої нефрології, та може бути використана при діагностиці гострого пошкодження нирок у новонароджених, які мають перинатальну патологію тяжкого ступеня, що надасть змогу своєчасної корекції інтенсивної терапії для попередження розвитку гострої ниркової недостатності.

Гостре пошкодження нирок - поліетіологічний синдром, який характеризується гострим порушенням ниркових функцій, що призводить до значних розладів гомеостазу та формування термінальної стадії ураження - гострої ниркової недостатності. У новонароджених дітей, які отримують лікування у відділеннях інтенсивної терапії, гостру ниркову недостатність діагностують у 8-24 % випадків. При цьому для дітей даної групи характерним є розвиток неолігоуричного типу ниркової недостатності, що зумовлює доцільність проведення лабораторного моніторингу з визначенням ранніх маркерів нефротичних пошкоджень [Сафина А.И. Острая почечная недостаточность у новорождённых / А.И. Сафина, М.А. Даминова // Практическая медицина. - 2011. - № 5(53). - С. 43-50].

Основними патогенетичними механізмами розвитку гострого пошкодження нирок є ренальна вазоконстрикція, яка викликає тканинну ішемію; порушення проникливості гломерулярних капілярів, що призводить до зниження швидкості клубочкової фільтрації; обструкція канальців клітинним детритом і трансепітеліальний зворотний потік фільтрату в навколосанальцевий простір. При глибокій ішемії виникає ниркова аферентна вазоконстрикція з перерозподілом ренального кровоплину та значним зниженням швидкості клубочкової фільтрації, ішемічним некрозом епітелію звивистих канальців та формуванням термінальної стадії гострого пошкодження нирок - олігоуричного типу гострої ниркової недостатності [Детская нефрология: руководство для врачей: под. ред. М.С. Игнатовой. - [3-е изд., перераб. и доп.]. - М.: Медицинское информационное агентство, 2011. - 696 с.].

Класичними діагностичними маркерами гострого пошкодження нирок є: визначення рівнів креатиніну, сечовини, сечової кислоти, іонів натрію, калію, хлору в крові та сечі, кліренсу креатиніну, розрахунок швидкості клубочкової фільтрації за креатиніном, індексу ниркової недостатності, індексу екскреції натрію тощо. Але вказані маркери ниркових пошкоджень не мають високої діагностичної цінності для новонароджених дітей, враховуючи функціональні особливості ниркової системи, особливо в ранньому неонатальному періоді [Погодаева Т.М. Исследование гомеостатической функции почек для прогнозирования нефропатий у новорождённых / Т.М. Погодаева, В.Н. Лучанинова // Фундаментальные исследования. - 2012. - № 10. - С. 290-295].

Одним із сучасних маркерів реальних пошкоджень є цистатин С - екстрацелюлярний інгібітор цистеїнових протеїназ, який з постійною швидкістю продукується ядромісними клітинами, вільно фільтрується через клубочкову мембрану, повністю метаболізується в нирках, не секретується проксимальними нирковими канальцями. Рівень цистатину С не залежить від віку, маси тіла, добових коливань, а також рівня даного показника в материнському організмі [Михалева Л.Л. Цистатин С - надежный биохимический индикатор нарушения фильтрационной функции почек у детей / Л.Л. Михалева, М.Л. Золотавина, В.В. Хаблюк // Современные проблемы науки и образования. - 2012. - № 5. - С. 186-189]. Одноразове визначення рівня цистатину С у сироватці крові дозволяє розрахувати швидкість клубочкової фільтрації за допомогою математичних формул, серед яких у педіатричній практиці застосовують формулу A.Grubb [Simple cystatin C - based prediction equations for the glomerular disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children / A.Grubb, U.Nyman, J.Bjork [et al.] // Clin. Chem. - 2005. - № 51. - P. 1420-31].

Аналогом корисної моделі є спосіб визначення рівня креатиніну та рівня погодинного діурезу, які є діагностичними ознаками гострого пошкодження нирок [Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group / KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // Kidney inter. - 2012. - № 2. - 138 p.]. Згідно з аналогом гостре пошкодження нирок визначається за однією з наступних ознак: зростання концентрації креатиніну сироватки крові  $\geq 0,3$  мг/дл ( $\geq 26,5$  мкмоль/л) протягом 48 годин; або зростання концентрації креатиніну сироватки крові  $\geq 1,5$  рази від початкового, який був відомим, або був передбачуваним протягом останніх 7 діб; або зменшення об'єму сечі  $< 0,5$  мл/кг/годину протягом останніх 6 годин.

Недоліком аналогу є те, що на сироватковий рівень креатиніну можуть впливати такі фактори як стать, вік, маса тіла, нутритивний статус пацієнта, а також інші екстраренальні причини. Крім того, у новонароджених у першу добу життя рівень креатиніну в крові залежить від рівня даного показника в крові матері, а його суттєве зростання відбувається після втрати значної частини функціонуючих нефронів. Критичне зменшення погодинного діурезу на фоні значного сповільнення швидкості клубочкової фільтрації також є пізньою ознакою ниркової

недостатності у новонароджених дітей. Тому є необхідність виділення ранніх маркерів гострого пошкодження нирок у новонароджених дітей, що надасть змогу проводити прогнозування гострої ниркової недостатності зі своєчасним призначенням патогенетично обґрунтованого лікування.

Найближчим аналогом до корисної моделі є спосіб діагностики ішемічної нефропатії у новонароджених дітей шляхом визначення у сироватці крові рівня цистатину С та розрахунок швидкості клубочкової фільтрації за цистатином С з використанням формули A.Grubb (Лобода А.М. Діагностична значимість визначення цистатину С та креатиніну у сироватці крові новонароджених у разі ішемічної нефропатії / А.М. Лобода, В.Е. Маркевич // Неонатологія. - 2012. - № 2(37). - С. 142-148). Найближчий аналог полягає у визначенні рівня цистатину С та розрахунку швидкості клубочкової фільтрації за цистатином С у новонароджених, які народилися в стані асфіксії помірного та тяжкого ступеня, на 1-2-гу, 7-8-му, 28-30-ту доби життя з метою діагностики ішемічної нефропатії.

Недоліком найближчого аналога є те, що не визначаються критерії гострого пошкодження нирок у дітей, які народилися без проявів асфіксії, але мають клінічні ознаки порушення соматичного стану в постнатальному періоді.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалити спосіб діагностики гострого пошкодження нирок у новонароджених дітей шляхом виявлення факторів ризику ренальної патології за оцінкою оптимальності перебігу вагітності та пологів (за Kainer F. et al., 1997), гострої адаптації при народженні (за Apgar V., 1952), ступеня тяжкості соматичного стану новонародженого (за Мельниковою Н.І., 2004) та визначення в сироватці крові рівня цистатину С й розрахунку швидкості клубочкової фільтрації за цистатином С (формула за Grubb A. et al., 2005).

Ознаками корисної моделі є визначення факторів ризику ренальної патології за оцінкою оптимальності перебігу вагітності та пологів (за Kainer F. et al., 1997), гострої адаптації при народженні (за Apgar V., 1952), ступеня тяжкості соматичного стану новонародженого (за Мельниковою Н.І., 2004) та рівня цистатину С у сироватці крові й швидкості клубочкової фільтрації за цистатином С (формула за Grubb A. et al., 2005).

Спільними ознаками найближчого аналога та корисної моделі є визначення рівня цистатину С у сироватці крові та розрахунок швидкості клубочкової фільтрації за цистатином С за Grubb A. (2005) для діагностики ренальних порушень у новонароджених дітей.

Відмінними ознаками найближчого аналога та корисної моделі є те, що у способі діагностики гострого пошкодження нирок, який пропонується, визначаються фактори ризику ренальної патології за оцінкою оптимальності перебігу вагітності та пологів (за Kainer F. et al., 1997), гострої адаптації при народженні (за Apgar V., 1952), ступеня тяжкості соматичного стану новонародженого (за Мельниковою Н.І., 2004), а також розроблені критерії діагностики гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених з проявами патологічного перебігу раннього неонатального періоду.

Визначення термінів, які використовуються при описі корисної моделі: новонароджений, фактори ризику, діагностика гострого пошкодження нирок, цистатин С, швидкість клубочкової фільтрації.

Застосування корисної моделі ґрунтується на сучасному підході до виявлення гострого пошкодження нирок у новонароджених з урахуванням факторів ризику та рівня маркера раннього ренального пошкодження - цистатину С та швидкості клубочкової фільтрації за цистатином С. Спосіб дозволяє підвищити ефективність діагностики гострого пошкодження нирок у новонароджених за наявності факторів ризику, завдяки чому провести своєчасну корекцію інтенсивної терапії та попередити розвиток гострої ниркової недостатності.

Спосіб здійснюється наступним чином: у дітей, які розвивалися за умов субоптимального перебігу вагітності й пологів та/або мають клінічні прояви порушень гострої адаптації при народженні та мають клінічні прояви порушення загального стану у ранньому неонатальному періоді на третю добу життя проводять забір крові з периферичної вени у кількості 1 мл з подальшим визначенням рівня цистатину С та розрахунку швидкості клубочкової фільтрації за цистатином С за допомогою формули A.Grubb ( $\text{ШКФ} = 84,69 \times \text{цистатин С}^{-1,680} \times 1,384$ ). З урахуванням факторів ризику ренальної патології за оцінкою оптимальності перебігу вагітності та пологів, гострої адаптації після народження та тяжкості порушень загального стану в ранньому неонатальному періоді, при наявності відхилень від середньостатистичної норми рівня цистатину С (більше  $1,5 \pm 0,09$  мг/л) та швидкості клубочкової фільтрації за цистатином С (менше  $41,69 \pm 2,01$  мл/хв) проводять діагностику гострого пошкодження нирок у новонароджених дітей.

Приклад використання корисної моделі:

Було обстежено 25 доношених новонароджених дітей, які мали фактори ризику ренального пошкодження (18 дітей розвивалися за умов субоптимального перебігу вагітності та пологів, 10 дітей народилися з оцінкою за шкалою Апгар менше 6 балів, всі діти мали клінічні прояви порушення постнатальної адаптації різного ступеня тяжкості у перші доби життя). На третю добу життя у новонароджених проводився забір венозної крові з периферичної вени у кількості 1 мл з подальшим визначенням рівня цистатину С та швидкості клубочкової фільтрації за цистатином С. За результатами обстеження у 6 дітей діагностована гостра ниркова недостатність, яка була підтверджена наявністю клінічних проявів та іншими біохімічними обстеженнями (високим рівнем креатиніну та індексу ниркової недостатності, низькою швидкістю клубочкової фільтрації). У 4 новонароджених стандартні показники біохімічного спектру крові, а також сироватковий рівень цистатину С та швидкість клубочкової фільтрації за цистатином С відповідали фізіологічній нормі. У 15 дітей при відсутності клінічних проявів ренальної патології тяжкого ступеня та фізіологічних рівнях інших біохімічних показників на момент обстеження виявлено підвищення рівня в крові цистатину С ( $1,97 \pm 0,07$  мг/л) та, відповідно, зменшення швидкості клубочкової фільтрації ( $32,88 \pm 1,18$  мл/хв.), що надало змогу діагностувати гостре пошкодження нирок. У динаміці спостереження у всіх дітей даної групи відмічалися поява та поглиблення клінічних та параклінічних проявів ниркової недостатності, у тому числі збільшення рівнів креатиніну, індексу ниркової недостатності, а також зменшення швидкості клубочкової фільтрації за креатиніном. Застосування запропонованого способу дозволило діагностувати гостре пошкодження нирок раніше змін рівнів класичних маркерів ренальної патології, що в подальшому дозволить своєчасно проводити корекцію лікування та попередити розвиток гострої ниркової недостатності.

Технічний результат. Корисна модель, шляхом встановлення факторів ризику ниркової патології за оцінкою оптимальності перебігу вагітності та пологів (за Kainer F. et al., 1997), гострої адаптації при народженні (за Apgar V., 1952), ступеня тяжкості соматичного стану новонародженого (за Мельниковою Н.І., 2004) та визначення в сироватці крові рівня цистатину С й розрахунку швидкості клубочкової фільтрації за цистатином С (формула за Grubb A. et al., 2005), дозволяє провести своєчасну корекцію інтенсивної терапії та попередити розвиток гострої ниркової недостатності.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики гострого пошкодження нирок у новонароджених дітей в ранньому неонатальному періоді шляхом визначення в сироватці крові рівня цистатину С й розрахунку швидкості клубочкової фільтрації за цистатином С, який **відрізняється** тим, що встановлюють фактори ризику ниркової патології за оцінкою оптимальності перебігу вагітності та пологів, гострої адаптації при народженні та ступеня тяжкості соматичного стану новонародженого.

---

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