



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **94712** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
G01N 33/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 06743	(72) Винахідник(и): Крайдашенко Олег Вікторович (UA), Долінна Марія Олександрівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 16.06.2014	(73) Власник(и): ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA), Крайдашенко Олег Вікторович, вул. Патріотична, 34, кв. 12, м. Запоріжжя, 69035 (UA), Долінна Марія Олександрівна, вул. Грязнова, 45, кв. 262, м. Запоріжжя, 69002 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.11.2014	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.11.2014, Бюл.№ 22	

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ УРАЖЕННЯ НИРОК У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики ураження нирок у хворих на гіпертонічну хворобу включає визначення швидкості клубочкової фільтрації та альбуміну у сечі. Додатково визначають нейтрофільний желатиназо-асоційований ліпокалін (NGAL), інтерлейкін-18 (IL-18) у крові та сечі. Якщо швидкість клубочкової фільтрації становить < 60 мл/хв./1,73 м², кількість альбуміну у сечі > 300 мг/добу, NGAL сироватки крові вище 5 ng/ml, NGAL сечі вище 5,5 ng/ml, IL-18 сироватки крові вище 600 pg/mL, то діагностують ураження нирок у хворих на гіпертонічну хворобу.

UA 94712 U

Корисна модель належить до медицини, а саме терапії, кардіології, нефрології, та може бути використаною у діагностиці ураження нирок у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ).

Однією з основних проблем сучасної медицини є вивчення механізмів прогресування захворювань нирок і розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН). Інтерес дослідників більшою мірою зосереджений на формуванні ураження клубочкового апарату нирки, проте, важливу роль у розвитку стійких порушень функції нирок відіграє залучення ниркової тубулоінтерстиціальної тканини (ТІТ) з розвитком її фіброзу [Арутюнов Г.П., 2011 р.; Пролетов Я.Ю., 2013 р.]. Відомо, що зниження рівня клубочкової фільтрації корелює переважно зі ступенем тубулоінтерстиціальних, а не клубочкових ушкоджень, і більшість патологічних змін, які визначають результат захворювань нирок, відбуваються саме в нирковому інтерстиції [Арутюнов Г.П., 2011 р.; Савош В.В., 2007 р.]. На сьогоднішній день в клінічній практиці використовуються такі маркери ураження нирок, як рівень креатиніну крові, визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і альбумінурія. Однак ці показники, відображаючи в цілому зміни гломерулярного апарату, не несуть інформації про пошкодження ТІТ нирок. Гостроту дискусії додає факт існування тривалого періоду прихованої ниркової дисфункції, коли результати загальноприйнятих тестів оцінки стану нирок залишаються незмінними впродовж десятиліть. Фінал хвороби - поява явних клінічних маркерів ниркової недостатності, - як правило протікає стрімко, призводячи до необоротного розвитку термінальної стадії ХНН. У зв'язку з цим особливої актуальності набуває пошук нових неінвазивних методів діагностики, які дозволять на ранніх стадіях діагностувати ураження ТІТ нирок і починати адекватне лікування. Дана обставина послужила приводом для спроби використання нейтрофільного желатиназо-асоційованого ліпокаліну (NGAL), інтерлейкіну-18 (IL-18), які вже виправдали себе в діагностиці гострого пошкодження нирок, для оцінки ураження ТІТ нирок при ГХ. Однак використання цих показників в рутинній практиці обмежено неоднозначністю отриманих даних різних досліджень і недостатньою доказовою базою, що залишає це питання актуальним.

На сьогоднішній день стандартом діагностики ураження ТІТ нирок є прижиттєве морфологічне дослідження нирок (ПМДН). Але це інвазивне втручання, необхідна тривала підготовка пацієнта до проведення біопсії, неможливе застосування ПМДН на ранніх стадіях ГХ і виконується ПМДН тільки в спеціалізованих нефрологічних відділеннях за суворими показаннями. Усі ці недоліки викликають необхідність у розробці нових способів діагностики ТІТ нирок у хворих на ГХ.

Відомий спосіб діагностики ураження нирок у хворих на ГХ, який полягає у визначенні ШКФ і альбуміну сечі. Критеріями ураження нирок у хворих на ГХ є зниження швидкості гломерулярної фільтрації $< 60 \text{ мл/хв./1,73 м}^2$ (що приблизно відповідає збільшенню рівня креатиніну в сироватці крові $> 133 \text{ мкмоль/л}$ у чоловіків і $> 115 \text{ мкмоль/л}$ у жінок) та наявність альбумінурії $> 300 \text{ мг/добу}$ (Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах 2012 // Новости медицины и фармации. - №12 (422). - июнь 2012. - с. 12-55).

Спільною суттєвою ознакою прототипу і корисної моделі, що заявляється, є застосування визначення ШКФ і альбуміну сечі у хворих на ГХ.

Ці показники відображають ураження клубочкового апарату, але не несуть інформації про пошкодження ТІТ нирок. Збережена структура клубочка не завжди передбачає нормальне функціонування нефрону, тому для ранньої діагностики ураження нирок при ГХ необхідно використовувати маркери, які оцінюють як функцію клубочка, так і стан ТІТ.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення діагностики ураження нирок у хворих на ГХ шляхом визначення додаткових маркерів NGAL, IL-18 у крові та сечі для оцінки ураження ТІТ нирок у хворих ГХ, що забезпечить удосконалення діагностики у хворих на дану патологію.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі діагностики ураження нирок у хворих на ГХ шляхом визначення ШКФ і альбуміну у сечі, новим є те, що додатково визначають нейтрофільний желатиназо-асоційований ліпокалін (NGAL), інтерлейкін-18 (IL-18) у крові та сечі, і якщо ШКФ становить $< 60 \text{ мл/хв./1,73 м}^2$, кількість альбуміну у сечі $> 300 \text{ мг/добу}$, NGAL сироватки крові вище 5 ng/ml , NGAL сечі вище $5,5 \text{ ng/ml}$, IL-18 сироватки крові вище 600 pg/mL , діагностують ураження нирок у хворих на ГХ.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом полягає у такому.

Визначення таких маркерів як NGAL, IL-18 крові та сечі дозволить удосконалити діагностику ураження ТІТ нирок у хворих на ГХ, тому що дані маркери відображають тубулоінтерстиціальні зміни у нирках.

Раннє виявлення пошкодження ТІТ нирок у хворих на ГХ дозволить раніше розпочати лікування та запобігти прогресуванню захворювання. Визначення NGAL, IL-18 крові та сечі не

потребує значних зусиль. Обстежено 44 хворих ГХ, а також 49 пацієнтів з хронічним гломерулонефритом і артеріальною гіпертензією. У всіх пацієнтів проаналізовано клінічний варіант перебігу захворювання, виконані стандартні лабораторні та інструментальні дослідження. Для аналізу ураження ТІТ нирок у хворих на ХГН використовувалися дані прижиттєвого морфологічного дослідження нирок. Рівні NGAL і IL-18 визначали імуноферментним методом. Всі пацієнти мали збережену функцію нирок (у хворих з ГХ ШКФ (Cockcroft-Gault) $96,8 \pm 17,4$ мл/хв/1,73 м²).

Мікроальбумінурія (МАУ) виявлена у 32 % хворих ГХ. При морфологічному дослідженні у 98 % хворих ХГН спостерігалася дистрофія епітелію канальців. Інтерстиціальний фіброз (ІФ) зустрічався у всіх пацієнтів із ХГН, причому у 45 % він мав вогнищевий характер, а у 55 % - дифузний. Некротичні зміни епітелію канальців спостерігалися в 69 % випадків, потовщення тубулярної базальної мембрани - у 61 % пацієнтів. При кореляційному аналізі виявлено зв'язок між рівнем NGAL сироватки крові та ІФ ($r=0,35$, $p=0,05$), потовщенням тубулярної базальної мембрани ($r=0,42$, $p=0,05$); рівнем NGAL сечі та дистрофією епітелію канальців ($r=0,29$, $p=0,05$). Показник IL-18 сироватки крові корелював із дистрофією епітелію канальців ($r=0,69$, $p=0,05$), некрозом епітелію канальців ($r=0,37$, $p=0,05$), ІФ ($r=0,31$, $p=0,05$). Значення NGAL сироватки крові в групі хворих ГХ підвищені у 74 % хворих ($p<0,001$). Показник NGAL сечі підвищений у 63 % пацієнтів з ГХ. IL-18 сироватки крові в групі хворих ГХ підвищений у 67 % хворих. Таким чином, виявлені кореляційні зв'язки між маркерами та даними морфологічного дослідження нирок у хворих ХГН дозволяють використовувати NGAL сироватки крові та сечі, IL-18 сироватки крові для оцінки ураження ТІТ нирок у пацієнтів з ГХ. Незважаючи на збережену функцію нирок і відсутність МАУ (в 64 % випадків), показники, які оцінюють ТІТ нирок, у хворих ГХ підвищені. Виявлення маркерів раннього ураження ТІТ нирок дозволить запобігати прогресуванню фіброзу ТІТ і підвищує ефективність раннього застосування медикаментозної терапії.

Таким чином, визначення NGAL і IL-18 крові та сечі для оцінки характеру пошкодження ТІТ нирок значно удосконалисть діагностику ураження нирок у хворих на ГХ.

Спосіб здійснюють таким чином.

Визначають ШКФ за формулою Cockcroft-Gault, альбумін у сечі імунохімічним методом, рівень NGAL в сироватці крові та сечі, рівень IL-18 в сироватці крові імуноферментним методом.

При значенні ШКФ <60 мл/хв/1,73 м², кількості альбуміну у сечі >300 мг/добу діагностують ураження клубочкового апарату; при NGAL сироватки крові вище 5 ng/ml - ІФ і потовщення тубулярної базальної мембрани, при значенні NGAL сечі вище 5,5 ng/ml - дистрофію епітелію канальців, при значенні IL-18 сироватки крові вище 600 pg/mL - дистрофію епітелію канальців, некроз епітелію канальців, ІФ, що в цілому свідчить про ураження нирок у хворих на ГХ.

Приклад. Пацієнт К., 48 років. Діагноз: ГХ II ст. (гіпертрофія лівого шлуночка), ступінь 2, помірний ризик. При огляді пред'являє скарги на періодичний головний біль, загальну слабкість при підвищенні артеріального тиску. Артеріальну гіпертензію відмічає протягом 10 років, гіпотензивну терапію постійно не приймає. При лабораторному дослідженні рівень креатиніну сироватки крові склав 98 мкмоль/л, ШКФ (Cockcroft-Gault) - $96,8 \pm 17,4$ мл/хв/1,73 м², білок в сечі відсутній, рівень МАУ у нормі - 5,7 мг/л. Рівень NGAL сироватки крові (за допомогою наборів BioVendor (Чехія)) - 5,6 ng/ml; NGAL сечі (за допомогою наборів BioVendor (Чехія)) - 6,8 ng/ml; IL-18 (Bender Medsystems (Австрія)) - 678 pg/mL. Таким чином, незважаючи на збережену функцію нирок і відсутність МАУ, показники, які оцінюють ТІТ нирок, у хворого ГХ підвищені, що свідчить про ураження нирок. Пацієнту було призначено гіпотензивну терапію (раміприл 10 мг/добу). при контрольному дослідженні через 6 місяців рівні NGAL, IL-18 у крові та сечі були у межах нормальних значень.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики ураження нирок у хворих на гіпертонічну хворобу, що включає визначення швидкості клубочкової фільтрації та альбуміну у сечі, який **відрізняється** тим, що додатково визначають нейтрофільний желатиназо-асоційований ліпокалін (NGAL), інтерлейкін-18 (IL-18) у крові та сечі, і якщо швидкість клубочкової фільтрації становить < 60 мл/хв/1,73 м², кількість альбуміну у сечі > 300 мг/добу, NGAL сироватки крові вище 5 ng/ml, NGAL сечі вище 5,5 ng/ml, IL-18 сироватки крові вище 600 pg/mL, то діагностують ураження нирок у хворих на гіпертонічну хворобу.

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

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