



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 110344

(13) U

(51) МПК

G01N 33/48 (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 02490**

(22) Дата подання заявки: **14.03.2016**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **10.10.2016**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **10.10.2016, Бюл.№ 19**

(72) Винахідник(и):

**Топчій Іван Іванович (UA),  
Самохіна Любов Михайлівна (UA),  
Якименко Юлія Сергіївна (UA)**

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ  
ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМЕНІ Л.Т. МАЛОЇ  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ  
НАУК УКРАЇНИ",  
пр. Постишева, 2-а, м. Харків, 61039 (UA)**

(74) Представник:

**Беседіна Алла Семенівна**

## (54) СПОСІБ ОЦІНКИ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ

(57) Реферат:

Спосіб оцінки особливостей перебігу діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу включає загальноприйняті клініко-інструментальні обстеження хворого, біохімічні дослідження крові та сечі, визначення наявності мікроальбумінурії. Крім цього, оцінку особливостей перебігу діабетичної нефропатії здійснюють у хворих за умов наявності мікроальбумінурії, як оціночні критерії додатково в сироватці крові вимірюють концентрації фосфору та кальцію і, якщо концентрація фосфору знаходиться у межах норми, а концентрація кальцію, у порівнянні з нормою, знижена не менш ніж на 5 %, свідчать про ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, обумовлений кальцифікацією судин, і на цій підставі прогнозують прогресування діабетичної нефропатії.

UA 110344 U



Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до нефрології, і може бути використана для оцінки особливостей перебігу діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу за умов наявності мікроальбумінурії.

Відомий "Спосіб прогнозування розвитку діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет" [див. Патент України № 95069. Опубл.: 10.12.2014], який включає біохімічне дослідження сироватки крові та сечі, визначення та оцінку прогностичних факторів ризику. Як прогностичні фактори ризику за результатами імуноцитохімічного дослідження периферичної крові визначають відсоткову кількість CD16-позитивних ізольованих моноцитів, а за результатами біохімічного дослідження сироватки крові - концентрацію моноцитарного хемоатрактантного протеїну 1 типу (МХП-1). Якщо відсоткова кількість CD16-позитивних ізольованих моноцитів становить не менш 10 % всієї кількості моноцитів, а концентрація МХП-1 в сироватці крові, у порівнянні з нормою, підвищена не менш ніж на 40 %, свідчать про наявність системного запалення, яке супроводжується ренальною дисфункцією, і на цій підставі прогнозують ризик розвитку діабетичної нефропатії (ДН) у хворих на цукровий діабет (ЦД).

Спосіб дозволяє прогнозувати розвиток функціональних порушень нирок та їх структурних змін, але недоліком можна вважати те, що вибрані прогностичні фактори ризику є неспецифічними. Це зумовлено тим, що експресія CD16 на моноцитах або макрофагах сприяє активації прозапальних цитокінів, кількість яких зростає при гострих і хронічних захворюваннях, що супроводжуються запальними процесами в організмі взагалі. Крім того, зростання концентрації МХП-1 є невід'ємною ознакою порушення ниркової функції не лише при ЦД, нефропатії (люпус-нефриті, гломерулонефриті, нирковій недостатності), але й при гіпертонії, що також вказує на неспецифічність відомого способу щодо окремої патології.

Відомий також "Спосіб оцінки прогресування діабетичної нефропатії" [патент України № 70023А; МПК G01N 33/00. Опубл. 15.09.2004], вибраний за прототип. У способі оцінюють наявність мікроальбумінурії (МАУ) та визначають концентрацію  $\beta$ -2-мікроглобуліну в сечі. Якщо МАУ зростає на 15 % і більш, а концентрація  $\beta$ -2-мікроглобуліну на 5 % і більш, в порівнянні з вихідними їх значеннями, прогнозують прогресування ДН. При цьому відомо, що наявність МАУ встановлюють за змінами екскреції альбуміну від 30 до 300 мг/добу з сечею, яка підтверджена в 2 з 3 аналізів сечі протягом 6 місяців [Добронравов В. А. Клинические факторы, связанные с развитием микроальбуминурии у больных сахарным диабетом I типа. // Нефрология.-1998. - Т.2. - № 3. - С.63-66].

Специфічність оцінки розвитку ДН у прототипі забезпечується визначенням критеріїв, що свідчать про стан клубочкового та каналцевого апарату нирок. Недоліком прототипу можна вважати те, що не враховані судинні зміни розвитку патології, які відбуваються паралельно з розвитком дисфункції клітин нирок, що знижує достовірність оцінки прогресування ДН у хворих на ЦД 2-го типу.

В основу корисної моделі поставлено задачу - підвищити достовірність оцінки прогресування ДН у хворих на ЦД 2-го типу шляхом вибору та кількісної оцінки додаткових критеріїв, які відображають особливості перебігу патологічного процесу, зумовлені розвитком судинних змін. А це дозволить своєчасно гальмувати розвиток серцево-судинних ускладнень, підвищити якість життя цієї категорії хворих.

Задача, яка поставлена в основу корисної моделі вирішується тим, що у запропонованому способі оцінки особливостей перебігу ДН у хворих на ЦД 2-го типу проводять загальноприйняті клініко-інструментальні обстеження хворого, біохімічні дослідження крові та сечі. Визначають наявність мікроальбумінурії.

Ознаки корисної моделі, що відрізняють її від прототипу, є такі:

оцінку особливостей перебігу діабетичної нефропатії здійснюють у хворих за умов наявності мікроальбумінурії;

як оціночні критерії додатково в сироватці крові вимірюють концентрації фосфору та кальцію;

і, якщо концентрація фосфору знаходиться у межах норми, а концентрація кальцію, у порівнянні з нормою, знижена не менш ніж на 5 %, свідчать про ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, обумовлений кальцифікацією судин, і на цій підставі прогнозують прогресування діабетичної нефропатії.

Необхідність здійснення оцінки особливостей перебігу ДН у хворих на ЦД 2-го саме за умов наявності МАУ обумовлена наступним. Відомо, що остання безсимптомна стадія ДН (III стадія) характеризується появою МАУ - це той стан, який характеризується підвищеною екскрецією з сечею альбуміну (від 30 до 300 мг/добу). У хворих з МАУ підвищена екскреція альбуміну з сечею є передвісником розвитку клінічно вираженої ДН (IV стадії) і поява її асоціюється з 20-разовим зростанням ризику прогресування ураження нирок та пов'язана з високим ризиком

розвитку серцево-судинних ускладнень [Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. - М., 2000.-239 с]. Саме тому так важливо своєчасно діагностувати ранню доклінічну стадію ДН і вжити всі можливі профілактичні заходи для попередження її подальшого прогресування.

5 Вибір як критеріїв оцінки особливостей перебігу ДН у хворих на ЦД 2-го типу концентрації кальцію і фосфору в сироватці крові обумовлено тим, що їх зміни є центральними в розвитку кальцифікації. Відомо, що у пацієнтів з хронічним захворюванням нирок і / або ЦД прискорюється кальцифікація судин, серцевих клапанів, а також може спостерігатися рідкісний стан - кальцинозні уремичні артеріолопатії (кальцифілаксії) [Schlieper G., Schurgers L., Brandenburg V. et al. Vascular calcification in chronic kidney disease: an update // Nephrol. Dial. Transplant.-2015. - Apr 26. pii: gfv111]. При цьому гладеньком'язові клітини судин проходять

10 остеохондрогенез, диференціюються в остеохондроцитні клітини, здатні до мінералізації [Chen N.X., O'Neill K.D., Chen X. et al. Activation of Arterial Matrix Metalloproteinases Leads to Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease //Am. J. Nephrol.-2011. - Vol.34, № 3. - P. 211-219.].

15 Новим є те, що вибір додаткових критеріїв особливостей перебігу ДН у хворих на ЦД 2-го типу та їх кількісна оцінка забезпечує підвищення достовірності прогнозування розвитку патологічного стану, обумовленого кальцифікацією судин. А це дозволить своєчасно призначати адекватну терапію, гальмувати розвиток серцево-судинних ускладнень, підвищити якість життя хворих.

20 Дослідження згідно з корисною моделлю проведені у відділенні гіпертензії та захворювань нирок ДУ "Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України". Обстежено 40 хворих з ЦД 2-го типу у поєднанні з ДН II-IV стадій середнього і літнього віку, при цьому серед пацієнтів було 14 чоловіків і 26 жінок. Стадію ДН встановлювали згідно класифікації С. Mogensen (1981 р.). Контрольна група - 8 здорових осіб, у яких концентрація фосфору відповідала референтним

25 значенням, оскільки аномальні рівні фосфору в сироватці крові зазвичай пов'язані із захворюваннями нирок. У 10 хворих на ЦД 2-го типу з ДН III стадії (за даними власних оригінальних досліджень) прогнозували прогресування ДН. А це дозволило своєчасно призначити адекватну терапію, гальмувати розвиток серцево-судинних ускладнень, обумовлених кальцифікацією судин та підвищити якість життя хворих.

30 Статистичну обробку даних проведено методом Ст'юдента-Фішера з використанням ліцензійного програмного забезпечення "Microsoft Excel".

Відтворюваність способу, що заявляють, при використанні у медичній практиці - 95 %.

Запропонований спосіб здійснюють у такій послідовності:

35 1. Для оцінки особливостей перебігу ДН у хворих на ЦД 2-го типу проводять загальноприйняті клініко-інструментальні обстеження хворого (електрокардіографію, ультразвукове обстеження серця та нирок, рентгеноскопичне обстеження органів грудної клітини), біохімічні дослідження крові та сечі (рівень глюкози крові натще; показники ліпідного обміну в сироватці крові; рівні білка, креатиніну та альбуміну в сечі). Визначають наявність мікроальбумінурії. Стадію ДН встановлюють згідно класифікації С. Mogensen (1981 р.).

40 2. Згідно з корисною моделлю, оцінку особливостей перебігу діабетичної нефропатії здійснюють у хворих за умов наявності МАУ. Для цього МАУ оцінюють за рівнем екскреції альбуміну у добовій сечі, який визначають відомим імуноферментним методом з використанням стандартизованих тест-систем, наприклад "Альбумін - ІФА" (Україна). Свідчать про наявність МАУ, якщо екскреція альбуміну з сечею знаходиться в межах від 30 до 300 мг/добу і

45 підтверджена в 2 з 3 аналізів сечі протягом 6 місяців.

3. Як оціночні критерії додатково в сироватці крові вимірюють концентрації фосфору та кальцію відомим фотометричним методом з використанням, наприклад, наборів реагентів фірми Cormay (Польща).

4. Якщо концентрація фосфору знаходиться у межах норми ( $1,331 \pm 0,056$  ммоль/л), а концентрація кальцію, у порівнянні з нормою ( $3,022 \pm 0,086$  ммоль/л), знижена не менш ніж на 5 %, свідчать про ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, обумовлених кальцифікацією судин, і на цій підставі прогнозують прогресування діабетичної нефропатії.

Можливість здійснення запропонованого способу підтверджується клінічними прикладами.

55 Приклад 1. Хвора К., 57 років, історія хвороби № 3336, знаходилась на стаціонарному лікуванні у відділі нефрології ДУ "Національний Інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України" з діагнозом: ЦД 2-го типу. ДН. Гіпертонічна хвороба II стадії.

При надходженні до стаціонару пред'являла скарги на головні болі, серцебиття, слабкість.

60 Анамнез хвороби: Гіпертонічна хвороба близько 20 років, артеріальний тиск (АТ) максимальне 180/100 мм.рт.ст., ЦД 2 тип - 5 років. Лікувалась амбулаторно за місцем проживання. Регулярно приймала лізиноприл, кардіомангіл. Погіршення самопочуття біля

тижня, коли почав підвищуватись тиск до 180/100 мм.рт.ст. Госпіталізована для обстеження й уточнення діагнозу та лікування. Анамнез життя: перенесені захворювання - гостра респіраторна вірусна інфекція. Об'єктивно: загальний стан хворої середньої важкості. Нормостенік. Шкіра і видимі слизисті чисті, бліді. У легенях: перкуторно - легеневий звук; аускультативно - дихання везикулярне. Частота дихальних рухів 20 на хв. Межі відносної серцевої тупості розширені вліво на 0,5см. Аускультативно: серцева діяльність ритмічна, тони приглушені. АТ 180/100 мм рт. ст. Пульс 80 ударів на хв., ритмічний, задовільного наповнення і напруги. Язик - вологий, чистий. Живіт - м'який, безболісний. Печінка не виступає з під краю правої реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін.

Електрокардіографія (ЕКГ) - ритм синусовий, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка з дифузними змінами.

Ехосоноскопія: Гіпертрофія лівого шлуночка. Локальна і глобальна скоротність лівого шлуночка достатня, фракція викиду 57 %. Печінка не збільшена, однорідна. Нирки звичайних розмірів та форми, чашечно-мискова система (ЧЛС) розширена, пісок.

Результати біохімічного дослідження крові: еритроцити  $3,93 \times 10^{12}/л$ , Нв 116 г/л, лейкоцити  $5,1 \times 10^9/л$ , гранулоцити 59,3 %, лімфоцити 33,8 %, моноцити 6,9 %, тромбоцити  $185 \times 10^9/л$ , швидкість осаду еритроцитів (ШОЕ) 3 мм/год.; аспартатамінотрансфераза (АСТ) 0,22 ммоль/л, аланінамінотрансфераза (АЛТ) 0,26 ммоль/л, глюкоза 11,19 ммоль/л, загальний холестерин 3,63 ммоль/л, тригліцериди 1,7 ммоль/л, холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) 0,63 ммоль/л; сечова кислота 320 мкмоль/л, креатинін крові 82 мкмоль/л, сечовина 6,2 ммоль/л.

Клінічний аналіз сечі: колір - жовтий, мутність - прозора, реакція - 6,0, питома вага - 1011, білок, цукор - немає, ацетон немає, лейкоцити - 1-2 в полі зору, еритроцити немає, епітелій перехідний - 1-2 в полі зору, циліндри - немає, солі оксалатів.

Додатково вимірюють концентрацію альбуміну в добовій сечі -: 49 мг/л.

Екскреція альбуміну підтверджена в 2 з 3 аналізів сечі протягом 6 місяців, свідчать про наявність МАУ.

За результатами проведених досліджень в умовах наявності МАУ у хворої за відомо класифікацією уточнено стадію ДН: ДНIII стадії.

Згідно з корисною моделлю, у хворої для оцінки особливостей перебігу ДН як оціночні критерії додатково в сироватці крові вимірюють концентрації фосфору та кальцію.

Результати додаткового дослідження сироватки крові: Концентрація фосфору в сироватці крові становить 1,308 ммоль/л, тобто знаходиться у межах норми ( $1,331 \pm 0,056$  ммоль/л), а концентрація кальцію - 2,867 ммоль/л, тобто у порівнянні з нормою ( $3,022 \pm 0,086$  ммоль/л), знижена на 2,35 % - це менш, ніж значення оціночного критерію ( $<5\%$ ), тому свідчать про відсутність розвитку кальцифікації судин і на цій підставі прогнозують відсутність прогресування ДН. Рекомендації: хворій рекомендована базисна нефропротекторна терапія інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту або антагоністами рецепторів ангіотензину II з додаванням антагоністів альдостерону.

Приклад 2. Хвора З., 65 років, історія хвороби № 1490, знаходилась на стаціонарному лікуванні у відділі нефрології ДУ "Національний Інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України" з діагнозом: ЦД 2-го типу, ДН. Гіпертонічна хвороба II ст.

При надходженні до стаціонару пред'являла скарги на головокружіння, задуху, тошноту, серцебиття, загальну слабкість.

Анамнез хвороби: хворіє ГХ близько 20 років, лікувалась нерегулярно, робочі цифри АТ 180/100мм.рт.ст. Погіршення самопочуття 10 днів, коли почалось стійке підвищення АТ до 280/140мм.рт.ст. Лікувалась за місцем проживання, приймала лізиноприл, еналаприл, кавінтон, реосорбілакт без ефекту. Хворіє ЦД-2-го типу близько 5 років. Госпіталізована для обстеження й уточнення діагнозу та лікування.

Анамнез життя: перенесені захворювання - екстірпація матки з придатками. Об'єктивно: загальний стан хворої середньої важкості. Нормостенік. Шкіра і видимі слизисті чисті, бліді. У легенях: перкуторно - легеневий звук; аускультативно - дихання везикулярне. Частота дихальних рухів 18 на хв. Межі відносної серцевої тупості не змінені. Аускультативно: серцева діяльність ритмічна, тони приглушені. АТ 200/110 мм рт. ст. Пульс 88 ударів на хв., ритмічний, задовільного наповнення і напруги. Язик - вологий, чистий. Живіт - м'який, безболісний. Печінка не виступає з під краю правої реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Пастозність стоп. ЕКГ - ритм синусовий, перевантаження міокарду лівого передсердя, гіпертрофія міокарду лівого шлуночка з ознаками перевантаження.

Ехосоноскопія: Помірна симетрична гіпертрофія лівого шлуночка. Локальна і глобальна скоротність лівого шлуночка трохи знижена, діастолічна дисфункція 1 типу. Фракція викиду 52 %. Нирки звичайних розмірів та форми, нефроптоз I стадії, ЧЛС розширена.

Результати біохімічного дослідження крові: еритроцити  $4,92 \times 10^{12}/л$ , Нв 128 г/л, лейкоцити  $8,5 \times 10^9/л$ , гранулоцити 73,6 %, лімфоцити 20,4 %, моноцити 6,0 %, тромбоцити  $179 \times 10^9/л$ , ШОЕ 22 мм/год.; АСТ 0,18 ммоль/л, АЛТ 0,20 ммоль/л, глюкоза 6,89 ммоль/л, загальний холестерин 5,38 ммоль/л, тригліцериди 1,26 ммоль/л, холестерин ЛПДНЩ 0,57 ммоль/л; сечова кислота 252 мкмоль/л, креатинін крові 93 мкмоль/л, сечовина 3,9 ммоль/л.

Клінічний аналіз сечі: колір - жовтий, мутність - прозора, реакція - 6,0, питома вага - 1011, білок, цукор - немає, ацетон немає, лейкоцити - 0-1 в полі зору, еритроцити незмінні - поодинокі екземпляри в препараті, епітелій перехідний - рідко в полі зору, циліндри - немає, кристали оксалатів.

Додатково вимірюють концентрацію альбуміну в добовій сечі -: 52 мг/л.

Екскреція альбуміну підтверджена в 2 з 3 аналізів сечі протягом 6 місяців, свідчать про наявність МАУ.

За результатами проведених досліджень в умовах наявності МАУ у хворої за відомою класифікацією уточнено стадію ДН: ДНIII стадії.

Згідно з корисною моделлю, у хворої для оцінки особливостей перебігу ДН як оціночні критерії додатково в сироватці крові вимірюють концентрації фосфору та кальцію. Результати додаткового дослідження сироватки крові:

Концентрація фосфору в сироватці крові становить 1,387 ммоль/л, тобто знаходиться у межах норми ( $1,331 \pm 0,056$  ммоль/л), а концентрація кальцію - 0,987 ммоль/л, тобто у порівнянні з нормою ( $3,022 \pm 0,086$  ммоль/л), знижена на 66 % -це набагато більш, ніж на 5 %. свідчать про ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, обумовлений кальцифікацією судин, і на цій підставі прогнозують прогресування ДН III до IV стадії.

Рекомендації: хворій додатково до базисної нефропротекторної терапії пропонують препарати активного вітаміну D (наприклад, альфакальцидолом або кальцитріолом) або препаратами звичайного вітаміну D (наприклад, холекальциферолом).

Технічний результат. Використання запропонованої корисної моделі в медичній практиці, в порівнянні з прототипом, забезпечить підвищення достовірності оцінки прогресування ДН у хворих на ЦД 2-го типу. А це дозволить своєчасно призначати адекватну терапію, гальмувати розвиток серцево-судинних ускладнень та підвищити якість життя цієї категорії хворих.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб оцінки особливостей перебігу діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу, який включає загальноприйняті клініко-інструментальні обстеження хворого, біохімічні дослідження крові та сечі, визначення наявності мікроальбумінурії, який **відрізняється** тим, що оцінку особливостей перебігу діабетичної нефропатії здійснюють у хворих за умов наявності мікроальбумінурії, як оціночні критерії додатково в сироватці крові вимірюють концентрації фосфору та кальцію і, якщо концентрація фосфору знаходиться у межах норми, а концентрація кальцію, у порівнянні з нормою, знижена не менш ніж на 5 %, свідчать про ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, обумовлений кальцифікацією судин, і на цій підставі прогнозують прогресування діабетичної нефропатії.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

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