



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **73218** (13) **U**
(51) МПК (2012.01)
G01N 33/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2012 04512	(72) Винахідник(и):	Михайлова Юлія Олександрівна (UA)
(22) Дата подання заявки:	10.04.2012	(73) Власник(и):	ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	10.09.2012	(74) Представник:	Євтушенко Тамара Григорівна, реєстр. №0
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.09.2012, Бюл.№ 17		

(54) СПОСІБ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІЇ НИРОК У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ КАРДІОРЕНАЛЬНИЙ СИНДРОМ II ТИПУ

(57) Реферат:

Спосіб ранньої діагностики розвитку порушень функції нирок, що включає визначення маркерів оцінки стану ренальної функції, порівняння їх з нормою та діагностування цих порушень при відхиленні вимірюваних значень від норми, причому у хворих на хронічний кардіоренальний синдром II типу імуноферментним методом визначають рівень β_2 -мікроглобуліну в сечі, а в сироватці крові визначають вміст цистатину С та ТФР- β_1 і, якщо рівень β_2 -мікроглобуліну в сечі перевищує норму на 113,9 %, вміст цистатину С в крові перевищує норму на 83,3 %, а вміст ТФР- β_1 в крові перевищує норму на 122,8 %, діагностують порушення функції нирок.

UA 73218 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до внутрішніх хвороб, і може бути використаною для ранньої діагностики порушень функції нирок у хворих на хронічний кардіоренальний синдром II типу, як результату хронічної серцевої недостатності (ХСН).

При ХСН порушена функція нирок є незалежним фактором ризику. Ниркова дисфункція прогресивно ускладнює перебіг ХСН і ускладнює лікування таких хворих. З одного боку, при порушеній функції нирок відбувається затримка натрію і води, що посилює наявні симптоми ХСН, а з іншого боку - знижується ефективність сечогінних засобів, що призначаються при ХСН. За деякими даними, порушена функція нирок є більш важливим предиктором несприятливого клінічного перебігу та смертності при ХСН, ніж функціональний клас (ФК) ХСН і зниження фракції викиду лівого шлуночка. Рання діагностика розвитку цих порушень є важливою задачею практичної охорони здоров'я.

Існує 5 типів кардіоренального синдрому: гострий кардіоренальний синдром (I тип) - гостра серцева недостатність, що призводить до формування гострої ниркової недостатності; хронічний кардіоренальний синдром (II тип) - хронічна серцева недостатність, що призводить до формування хронічної ниркової недостатності; гострий ренокардіальний синдром (III тип) - гостра ниркова недостатність, що призводить до формування гострої серцевої недостатності; хронічний ренокардіальний синдром (IV тип) - хронічна ниркова недостатність, що призводить до формування хронічної серцевої недостатності; вторинний кардіоренальний синдром (V тип) - інші коморбідні стани, що призводять до формування хронічної серцевої недостатності та ниркової дисфункції.

На сьогоднішній день відомий достатній арсенал способів для діагностики порушень функції нирок.

Так, наприклад, відомі способи діагностики функціонального стану нирок, які включають визначення рівня креатиніну (Кр). При підвищенні рівня Кр більше за 107 мкмоль/л для жінок та 115 мкмоль/л для чоловіків діагностують наявність дисфункції нирок [Reinhard M. Biological variation of cystatin C and creatinine. / M Reinhard, EJ Erlandsen, E Randers // Scand J Clin Lab Invest. - 2009. - № 69(8). - P. 831-836; Бельков В.В. Современная лабораторная диагностика ренальных патологий: от ранних стадий до острой почечной недостаточности. / В.В. Бельков, О.И. Резникова // Вестник "Лаборатории ДНК-диагностики". - 2011. - № 1 (10). - С. 6-11]. Недоліком даного методу є низька чутливість даного маркера.

Доведено, що більш точно демонструє наявність ниркової дисфункції визначення кліренса креатиніну (ККр), який визначають за формулою Кокрофта-Голта. Якщо даний показник нижчий за 90 мл/хв., це свідчить про наявність ниркової дисфункції [Ronco C. Cardiorenal syndrome /C. Ronco, M. Haapio, A.A. House, et al // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - № 52. - P. 1527-1539; Арутюнов Г.П. Патофизиологические процессы в почках у больных ХСН / Г.П. Арутюнов // Сердечная недостаточность. - 2008. - Т. 9, № 5(49). - С. 234-249; Grubb A. Non-invasive estimation of glomerular filtration rate (GFR). The Lund model: Simultaneous use of cystatin C-and creatinine-based GFR-prediction equations, clinical data and an internal quality check. /A Grubb // Scand J Clin Lab Invest. - 2010. - № 70(2). - P. 65-70.].

Визначення мікроелементного складу є важливим діагностичним заходом. Підвищення рівня натрію сироватки крові вище 150 ммоль/л, свідчить про затримку даного мікроелементу та води в організмі та недостатню електролітовидільну функцію нирок [Арутюнов Г.П. Патофизиологические процессы в почках у больных ХСН / Г.П. Арутюнов. // Сердечная недостаточность. - 2008. - Т. 9, № 5(49). - С. 234-249; Nikolaykhuk E. Kidney function evaluation and significance of kidney disorders in ischaemic heart failure patients /E. Nikolaykhuk, O. Berkovich et al // European Journal of Heart Failure. - 2010. - V. 9 (SI). - P. 1330]. Спосіб дозволяє судити лише про стан електролітовидільної функції нирок та не дозволяє оцінити стан канальцевих та клубочкових функцій нирок.

Останнім часом використовують способи більш ранньої діагностики порушень функції нирок, а саме - визначення рівня цистатину С. Цистатин С - низькомолекулярний протеїн, інгібітор протеаз, який продукується усіма ядерними клітинами в усіх біологічних рідинах, виводиться нирками. Концентрація цистатину С є маркером дисфункції клубочків навіть у разі відсутності збільшення креатиніну. Визначення цистатину С є високо чутливим методом діагностики дисфункції нирок у хворих з ХСН III-IV ФК з нормальним рівнем креатиніну. При підвищенні даного показника більше за 1000 мкг/мл діагностують наявність ниркової дисфункції [Бельков В.В. Современная лабораторная диагностика ренальных патологий: от ранних стадий до острой почечной недостаточности. / В.В. Бельков, О.И. Резникова // Вестник "Лаборатории ДНК-диагностики". - 2011. - № 1 (10). - С. 6-11.; Delanaye P. Discrepancies between creatinine-based and cystatin C-based equations in estimating prevalence of stage 3 chronic kidney disease in an elderly population. / P. Delanaye, E. Cavalier, A. Saint-Remy, et al // Scand J Clin Lab Invest. - 2008. - № 2. -

Р. 1-6; Панфилова Е.Ю. Биомаркер поражения почек цистатин С ассоциирован с тяжестью сердечной недостаточности у больных с нарушением систолической функции левого желудочка. / Е.Ю. Панфилова, Н.Е. Резниченко, Е.Н. Данковцева и др. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 2010. - № 2. - С. 45-49.1.

5 Відомо, що визначення рівня β_2 -мікроглобуліну (β_2 -МГ) в сечі є маркером оцінки наявності ренальних дисфункцій, включаючи ранні порушення функції нирок [Бельков В.В. Современная лабораторная диагностика ренальных патологий: от ранних стадий до острой почечной недостаточности. / Бельков В.В., Резникова О.И. // Вестник "Лаборатории ДНК-диагностики. - 2011. - № 1 (10). - С. 6-11; Иванов И.Г. Роль дисфункции эндотелия в развитии поражения почек у больных с хронической сердечной недостаточностью: Автореф. дисс ... канд. мед. наук: 14.01.04 / И.Г. Иванов. - СПб, 2010. - 17 с].

10 Таким чином, визначення маркерів оцінки стану функцій нирок з наступним їх порівнянням з нормою та діагностування порушень цих функцій нирок при відхиленні вимірюваних значень від норми та оцінка ступеня цього відхилення є загальним інструментом відокремлення норми від патології, в тому числі на ранньому етапі цих порушень [Бельков В.В. Современная лабораторная диагностика ренальных патологий: от ранних стадий до острой почечной недостаточности. / Бельков В.В., Резникова О.И. // Вестник "Лаборатории ДНК-диагностики. - 2011. - № 1 (10). - С. 6-11.].

15 Даний спосіб ранньої діагностики порушень функції нирок є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю і результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробки ефективного способу діагностики розвитку порушень функції нирок у хворих на хронічний кардіоренальний синдром II типу.

25 Задачу, яку поставлено в основу корисної моделі вирішують тим, що у відомому способі ранньої діагностики розвитку порушень функції нирок, що включає визначення маркерів оцінки стану ренальної функції, порівняння їх з нормою та діагностування цих порушень при відхиленні вимірюваних значень від норми, згідно з корисною моделлю, у хворих на хронічний кардіоренальний синдром II типу імуноферментним методом визначають рівень β_2 -мікроглобуліну в сечі, а в сироватці крові визначають вміст цистатину С та ТФР- β_1 і, якщо рівень β_2 -мікроглобуліну в сечі перевищує норму на 113,9 %, вміст цистатину С в крові перевищує норму на 83,3 %, а вміст ТФР- β_1 в крові перевищує норму на 122,8 %, діагностують порушення функції нирок.

30 Технічний ефект корисної моделі обумовлений тим, що для діагностики ренальних функцій використані такі біомаркери: цистатин С - як показник гломерулярної функції, β_2 -мікроглобулін - як маркер канальцевих функцій та ТФР- β_1 - ростовий фактор, маркер, який бере участь у розвитку інтерстиціального фіброзу. β_2 -мікроглобулін - низькомолекулярний протеїн поверхневих антигенів клітинних ядер, вільно проходить через мембрану ниркових клубочків, 99,8 % його потім реабсорбують в проксимальному відділі ниркових канальців. Підвищений вміст β_2 -мікроглобуліну в крові свідчить про порушення клубочкової функції нирок. Порушення функції ниркових канальців призводить до підвищення екскреції β_2 -мікроглобуліну із сечею, тому його рівень у сечі є маркером ураження проксимальних канальців нирок.

40 Цистатин С - низькомолекулярний протеїн, інгібітор протеаз, що продукується всіма ядроутримуючими клітинами у всіх біологічних рідинах, виводиться нирками. Концентрація цистатину С зворотно корелює зі швидкістю клубочкової фільтрації, є маркером дисфункції клубочків навіть у випадку відсутності збільшення креатиніну й дає більше точне наближення до реальних значень СКФ, чим креатинін.

45 ТФР- β є ключовим чинником у проліферативному ланцюзі не тільки в серці й судинах, але й при розвитку нефросклерозу. ТФР- β належить до класичних цитокінів, який в активному стані стимулює ріст кардіоміоцитів і проліферацію міофібробластів, одночасно виконуючи на них антиапоптичний вплив. З ТФР- β зв'язують розвиток гіпертрофії міокарда, інтерстиціального фіброзу, зниження еластичних властивостей міокарда й судин. Джерелом ТФР- β у нирках є місцеві макрофаги, стимуляція й гіперекспресія ТФР- β приводить до активації синтезу колагену й інших компонентів матрикса в нирках. У зв'язку із цим, збільшення рівня ТФР- β у крові хворих із хронічною серцевою недостатністю, що корелювало з показниками клубочкової функції, можна трактувати як ознаку активації системного проліферативного процесу, що відбувається як у серці, судинах, так і в інтерстиціальній тканині нирок. Додаткове збільшення ТФР- β у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю і супутньої хронічною хворобою нирок у порівнянні із хронічною серцевою недостатністю без хронічної хвороби нирок ілюструє зв'язок

фібропластичних процесів в нирках з гіперекспресією цього цитокіно-ростового фактора, що регулює процес колагеногенезу й нефросклеротичних змін в інтерстиціальній тканині нирок.

Спосіб виконують наступним чином: у хворих на хронічний кардіоренальний синдром II типу імуноферментним методом визначають рівень β_2 -мікроглобуліну в сечі, а в сироватці крові визначають вміст цистатину С та ТФР- β_1 і, якщо рівень β_2 -мікроглобуліну в сечі перевищує норму на 113,9 %, вміст цистатину С в крові перевищує норму на 83,3 %, а вміст ТФР- β_1 в крові перевищує норму на 122,8 %, діагностують порушення функції нирок.

Ефективність способу ілюструють наступні приклади:

Приклад 1. Хворий К., 59 років, надійшов у стаціонар зі скаргами на виражену загальну слабкість, задишку при помірному фізичному навантаженні, набряки нижніх кінцівок, періодичний головний біль. Із анамнезу відомо, що хворий переніс гострий інфаркт міокарда. Зі стаціонару виписаний з покращенням, пройшов всі етапи реабілітації. Виписаний з покращенням з діагнозом: Ішемічна хвороба серця (ІХС). Постінфарктний кардіосклероз. Атеросклероз аорти, вінцевих артерій. СН II А ст. зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка.

Погіршення стану відмічає протягом 2 тижнів, коли знизилася толерантність до фізичних навантажень, посилилося відчуття браку повітря, задишка. Звернувся за допомогою до дільничного терапевта, госпіталізований в кардіологічне відділення. Анамнез життя: Туберкульоз, виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, цукровий діабет, інфекційний гепатит, венеричні та психічні захворювання заперечує. Страждає хронічним гастродуоденітом 6 років. Останні 2 роки періоди загострень заперечує. Зазначає алергічну реакцію на новокаїн у вигляді гострої кропив'янки.

Об'єктивно: Свідомість ясна, положення активне, статура правильна, достатнього харчування. Вага 86 кг, зріст 192 см. Периферичні лімфовузли не збільшені, щитоподібна залоза не збільшена, грудні залози без осередкових ущільнень. Набряки стоп, нижньої третини гомілок. Шкірні покриви і видимі слизові оболонки чисті, бліді, помірний ціаноз губ. Перкуторно над легеньми ясний легеневиий звук. Аускультативно - везикулярне дихання. ЧДД - 17 в 1 хв. Тони серця приглушені, ритмічні, акцент II тону над легеневою артерією. АТ 130/80 мм рт.ст. ЧСС = PS=78 уд за 1 хв. Язик вологий, у кореня обкладений білим нальотом. Живіт м'який, безболісний. Печінка не збільшена. Симптом Пастернацького негативний.

У результатах лабораторних досліджень (клінічний аналіз крові, сечі, цукор крові, RW, біохімічне дослідження крові: загальний білок, печінкові проби, ліпідний спектр, К, Na сироватки крові) патологічних змін не виявлено. Рівень креатиніну (Кр) сироватки крові становив 93 мкмоль/л. Кліренс креатиніну (ККр) визначався за формулою Кокрофта - Голта.

Електрокардіографія - Ритм синусовий. Рубцеві зміни по задній стінці лівого шлуночка (ЛШ).

При ультразвуковому дослідженні серця: ЛШ: КДД - 5,61 см, КДО - 154,0 см³, КСД - 4,48 см, КСО - 91,7 см³, ТМШП - 1,2 см; гіпокінезія в задній стінці. Аорта - 3,4 см. Ліве передсердя - 3,6 см; Мітральний клапан - норма, Трикуспідальний клапан - норма; Фракція викиду - 48 %. Заключення: гіпокінезія в задній стінці.

При рентгенологічному дослідженні органів грудної порожнини осередкових та інфільтративних змін у легень не виявлено.

При ехосонаграфії нирок ознак хронічного пієлонефриту не виявлено.

Діагноз: ІХС. Постінфарктний кардіосклероз. Атеросклероз аорти, вінцевих артерій. СН II А ст. зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка.

Хворому проведено визначення β_2 -мікроглобуліну сечі та цистатину С і ТФР- β_1 в крові імуноферментним методом. Виявлено підвищення рівня β_2 -мікроглобуліну до 0,4 мкмоль/л, підвищення рівня цистатину С до 1533,09 мкг/мл та підвищення рівня ТФР- β_1 до 94,01 пг/мл, що свідчить про наявність субклінічного порушення функції нирок.

Приклад 2. Хворий М., 65 років, надійшов у стаціонар зі скаргами на виражену загальну слабкість, задишку при незначному фізичному навантаженні, набряки нижніх кінцівок, епізоди нестачі повітря після незначного фізичного навантаження, головний біль при підвищенні артеріального тиску (АТ).

Підвищення цифр АТ спостерігає протягом останніх 10 років, максимальні цифри АТ 195/110 мм.рт.ст. Переніс гострий інфаркт міокарда. Зі стаціонару виписаний з покращенням, пройшов всі етапи реабілітації. Виписаний з покращенням з діагнозом: ІХС. Постінфарктний кардіосклероз. Атеросклероз аорти, вінцевих артерій. СН II А ст. зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. ХХН II ст. Хронічний пієлонефрит зі збереженою азотовидільною функцією нирок, ремісія.

Погіршення стану відмічає протягом 10 днів, коли почав підвищуватись АТ до 160/100 мм.рт.ст., посилилося відчуття нестачі повітря, задишка. Госпіталізований в кардіологічне

відділення. Анамнез життя: туберкульоз, виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, інфекційний гепатит, венеричні та психічні захворювання, цукровий діабет заперечує. Страждає хронічним пієлонефритом 6 років. Травми, операції заперечує. Зазначає алергічну реакцію на аспірин у вигляді гострої кропив'янки. Шкідливі звички заперечує.

5 Об'єктивно: Свідомість ясна, положення активне, статура правильна, достатнього харчування. Вага 70 кг, зріст 178 см. Периферичні лімфовузли не збільшені, щитоподібна залоза не збільшена, грудні залози без осередкових ущільнень. Набряклість стоп, гомілок. Шкірні покриви і видимі слизові оболонки чисті, бліді, помірний ціаноз губ. Аускультативно над легеньми везикулярне дихання, ослаблене в нижніх відділах легень, дрібнопухирцеві вологі хрипи в нижніх відділах легень. ЧДД - 18 в 1 хв. Тони серця приглушені, ритмічні, акцент II тону над аортою. АТ 160/100 мм рт ст. ЧСС = PS=82 уд за 1 хв. Язик вологий, чистий. Живіт м'який, безболісний. Печінка не збільшена. Симптом Пастернацького негативний.

10 У результатах лабораторних досліджень (клінічний аналіз крові, сечі, цукор крові, RW, біохімічне дослідження крові: загальний білок, печінкові проби, ліпідний спектр, К, Na сироватки крові) патологічних змін не виявлено. Рівень Кр сироватки крові становив 107 мкмоль/л. ККр визначався за формулою Кокрофта-Голта.

Електрокардіографія: Ритм синусовий. Рубцеві зміни у передньо-перетинчастій ділянці лівого шлуночка, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка.

20 При ультразвуковому дослідженні серця: ЛШ: КДД - 5,48 см, КДО - 146,3 см³, КСД - 4,25 см, КСО - 80,82 см³, ТМШП - 1,3 см; гіпокінезія в передньо-перетинчастій ділянці, Аорта - 3,4 см. Ліве передсердя - 3,4 см; Трикуспідальний клапан - норма; Фракція викиду – 47 %. Заключення: гіпокінезія в передньо-перетинчастій ділянці, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка.

При рентгенологічному дослідженні органів грудної порожнини визначаються ознаки венозного застою в нижніх відділах легень.

25 При ехосонаграфії нирок визначено витончення коркового шару нирки, деформація і розширення чашково-мискового апарата нирки.

Діагноз: ІХС. Постінфарктний кардіосклероз. Атеросклероз аорти, вінцевих артерій. СН II А ст. зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. ХХН II ст. Хронічний пієлонефрит зі збереженою азотовидільною функцією нирок, ремісія.

30 Хворому проведено визначення β_2 -мікроглобуліну сечі та цистатину С і ТФР- β_1 в крові імуноферментним методом. Виявлено підвищення рівня β_2 -мікроглобуліну до 0,5 мкмоль/л, підвищення рівня цистатину С до 1536,01 мкг/мл та підвищення рівня ТФР- β_1 до 102,03 пг/мл.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

35 Спосіб ранньої діагностики розвитку порушень функції нирок, що включає визначення маркерів оцінки стану ренальної функції, порівняння їх з нормою та діагностування цих порушень при відхиленні вимірюваних значень від норми, який **відрізняється** тим, що у хворих на хронічний кардіоренальний синдром II типу імуноферментним методом визначають рівень β_2 -мікроглобуліну в сечі, а в сироватці крові визначають вміст цистатину С та ТФР- β_1 і, якщо рівень β_2 -мікроглобуліну в сечі перевищує норму на 113,9 %, вміст цистатину С в крові перевищує норму на 83,3 %, а вміст ТФР- β_1 в крові перевищує норму на 122,8 %, діагностують порушення функції нирок.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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