



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **88701** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61B 5/145 (2006.01)
G01N 33/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 12967	(72) Винахідник(и): Яблонь Ольга Степанівна (UA), Каблукова Олена Кас'янівна (UA), Коноплицька Анастасія Петрівна (UA), Русак Світлана Олександрівна (UA), Гумінська Галина Станіславівна (UA), Демченко Михайло Мартинович (UA)
(22) Дата подання заявки: 08.11.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.03.2014	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.03.2014, Бюл.№ 6	(73) Власник(и): Яблонь Ольга Степанівна, вул. Дачна, 7, кв. 97, м. Вінниця, 21037 (UA), Каблукова Олена Кас'янівна, вул. 50-річчя Перемоги, 28, кв. 8, м. Вінниця, 21000 (UA), Коноплицька Анастасія Петрівна, вул. Червоних Курсантів, 18, м. Вінниця, 21006 (UA), Русак Світлана Олександрівна, вул. Малікова, 30, кв. 135, м. Житомир, 10000 (UA), Гумінська Галина Станіславівна, вул. Бевза, 36, кв. 160, м. Вінниця, 21000 (UA), Демченко Михайло Мартинович, вул. Пирогова, 67-а, кв. 45, м. Вінниця, 21037 (UA)

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ СИНДРОМУ ГЕМАТУРІЇ ПРИ ЗАХВОРЮВАННІ НИРОК У ДІТЕЙ**(57) Реферат:**

Спосіб діагностики синдрому гематурії при захворюванні нирок у дітей, при якому використовують показники біологічної рідини, а саме: в крові визначають рівень малонового діальдегіду в еритроцитах, а в сечі визначають рівень β_2 - мікроглобуліну, холінестерази та гамоглутамілтранспентази. При відхиленні рівня малонового ангідриду, β_2 - мікроглобуліну та гамоглутамілтранспентази від норми, одержаної при дослідженні аналогічних показників групи здорових дітей, судять про наявність негломерулярної гематурії. При відхиленні рівня малонового діальдегіду та холінестерази від вказаної норми судять про наявність гломерулярної гематурії.

UA 88701 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до дитячої нефрології, та може бути використана для діагностики синдрому гематурії при захворюванні нирок у дітей та для діагностики самого захворювання.

Захворювання органів сечовидільної системи у дітей займає серед інших захворювань 4-5 місце. Однак, згідно зі звітами України в останні 5 років поширюється рівень захворювань нефропатіями у дітей і він складає 40-56 випадків на 1000 дитячого населення.

Відмічені статистичні дані свідчать про загострення проблеми об'єктивного діагнозу захворювань нирок у дітей, своєчасне встановлення якого дозволить на ранніх стадіях розвитку нефропатій вжити адекватні лікувальні заходи.

Особливі складності під час діагностики нефропатій у дітей виникають при наявності синдрому гематурії, яка є одною із типових їх проявів.

Але синдром гематурії має поліетіологічний характер, що є причиною складності її ідентифікації, наприклад визначення гломерулярного та негломерулярного походження гематурії.

В основі відмічених вище форм гематурії лежать процеси пошкодження цитомембран клубочків та каналців ниркового апарату. Виявлення природи гематурії дозволяє діагностувати такі захворювання, як, наприклад, гломерулонефрит, дизметаболічна нефропатія та тубулоінтерстиційний нефрит. В цей час відомо спосіб діагностики синдрому гематурії, описаний в [Борисова Т.П., Василенко І.В., Герасименко О.Н., Бурбело Е.Н., Мисун Г.Д. Характеристика клинических и морфологических проявлений гематурической формы хронического гломерулонефрита у детей с макрогематурией// Клиническая педиатрия. - 2008. - № 5(14). - С.], який оснований на аналізі особливого морфологічного типу еритроцитів в сечі. Наявність змінених еритроцитів підтверджує їх гломерулярне походження тільки на 47 % випадків. Пошкодження поверхні еритроцитів настає при проходженні через гломерулярну базальну мембрану.

В той же час деформація пошкоджених еритроцитів може бути спричинена їх проходженням через гіпотонічне середовище дистального каналця, а тому вказаний спосіб не є достатньо інформативний, а отже точним в діагностиці гломерулярної чи негломерулярної гематурії. Відомо ще один спосіб діагностики синдрому гематурії [Борисова Т.П. Клініко-морфологічні особливості первинного гломерулонефриту в дитячому віці та їх прогностичне значення // Матеріали 10 з'їзду педіатрів України// 2004], в якому запропоновано визначати гломерулярну чи негломерулярну гематурию по наявності чітко вираженої протеїнурії. Але, деякі нефропатії, що супроводжуються гематурією, не проявляють вираженої протеїнурії, в наслідок чого спосіб не можна вважати достатньо об'єктивним та придатним для широкого використання в клінічній практиці.

Серед відомих способів діагностики синдрому гематурії, що відносяться також до неінвазивних, слід відмітити використання в якості маркеру змін в нирках β_2 - мікроглобуліну (β_2 -МГ), який знаходиться на плазматичній мембрані більшості клітин і є присутнім в нирці і у всіх біологічних рідинах. У здорової людини β_2 -МГ практично повністю і вільно фільтрується через базальну мембрану клубочків нирки і цілком реабсорбується в проксимальних каналцях нирки [Багдасарова І.В., Малєжик О.І. Функциональное состояние почек у детей раннего возраста с нефротическим синдромом гломерулонефрита//Матеріали Пленуму Української асоціації нефрологів. Одеса, 2007, с. 3-4].

Відомий спосіб дозволяє ідентифікувати захворювання, що супроводжується тубулярною гематурією, крім того, оцінити прогресування гломерулонефриту.

Незважаючи на відносну доказану об'єктивність способу, він не є вичерпуюче інформативним для уточнення негломерулярної гематурії.

В цей час найбільш надійним способом діагностики форми гематурії, що супроводжує, наприклад, хронічний гломерулонефрит, залишається пункційна біопсія з наступним електронно-мікроскопічним дослідженням ниркової тканини [Борисова Т.П., Василенко І.В., Герасименко О.Н., Бурбело Е.Н., Мисун Г.Д. Характеристика клинических и морфологических проявлений гематурической формы хронического гломерулонефрита у детей с макрогематурией // Клиническая педиатрия, - 2008, № 5].

Але треба зауважити, що цей спосіб є небезпечним і повинен проводитись лише в спеціалізованих стаціонарах, тобто не придатний для використання в звичайних дитячих лікарнях.

Описані вище технічні рішення, що відносяться до діагностики синдрому гематурії при захворюванні нирок у дітей, оснований на оцінці клініко-патологічного значення клітинних мембран, але їх особливості враховані повністю практично тільки поодинокі, що не дає можливості одержати вичерпну та об'єктивну інформацію про виниклу ниркову патологію.

Задачею цієї корисної моделі є вдосконалення способу діагностики синдрому гематурії при захворюванні нирок у дітей шляхом всебічної оцінки клініко-патологічного стану клінічних мембран нирок і відповідних маркерів біологічної рідини, в наслідок чого досягається висока інформативність, точність, ранні терміни діагностики і як наслідок можливість своєчасного адекватного лікування.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі діагностики синдрому гематурії при захворюванні нирок у дітей, згідно корисної моделі, використовують показники біологічної рідини, а саме: в крові визначають рівень малонового діальдегіду в еритроцитах, а в сечі визначають рівень β_2 - мікроглобуліну, холінестерази та гамоглутамілтранспентази і при відхиленні рівня малонового ангідриду, β_2 - мікроглобуліну та гамоглутамілтранспентази від норми, одержаної при дослідженні аналогічних показників групи здорових дітей, судять про наявність негломерулярної гематурії, а при відхиленні рівня малонового діальдегіду та холінестерази від вказаної норми судять про наявність гломерулярної гематурії.

Авторами цієї корисної моделі запропонований комплексний підхід до рішення проблеми, що відноситься до визначення гломерулярної або негломерулярної гематурії у дітей з захворювання нирок.

Для визначення або уточнення джерела гематурії запропоновано використати показники клініко-патологічного значення стану клітинних мембран нирок: рівень малонового діальдегіду (МДА) в еритроцитах, рівень β_2 -МГ, холінестерази (ХЕ) та гамаглутамілтранспептидази (ГГТП) в сечі.

Сукупність вказаних показників така, що дозволяє за наявності клінічних проявів захворювання нирок та за рахунок специфіки кожного з показників виявити джерело гематурії.

Що стосується показника МДА в еритроцитах, то він є особливо специфічним і характеризується як антистресовий показник мембранного руйнування клітини за рахунок антиоксидантної дії.

Саме еритроцити є представниками тканинних клітин, тому зміна вмісту МДА в еритроцитах відображає зміст його в інших клітинах, зокрема в клітинах ниркової клітини. Іншими словами, зміна концентрації МДА в еритроцитах і клітинах ниркової тканини односпрямоване, тому цей показник придатний для діагностики нефропатії.

Відносно показання β_2 -МГ - низькомолекулярного білку встановлено, що у здорової людини він практично повністю і вільно фільтрується через базальну мембрану клубочків нирки і цілком реабсорбується в проксимальних канальцях нирки.

Стало зрозумілим, що визначення рівня екскреції β_2 -МГ з сечею дозволяє ідентифікувати тубулярну чи негломерулярну природу гематурії та оцінювати, наприклад, прогресування гломерулонефриту.

Вибір ХЕ як інформативного показника при виявленні форми гематурії обумовлений тим, що вказаний фермент, знайдений в сечі, дозволяє оцінити ступінь враження структурно-функціональних елементів нефрону, з'ясувати переважаючу локалізацію процесу та прогнозувати захворювання.

В сечі здорових людей ХЕ виявляється в мінімальній кількості, але підвищення її активності проявляється при гломерулонефритах, що свідчить про наявність синдрому підвищеної гломерулярної проникливості.

ХЕ - фермент, який відображає ураження клубочкового апарату, його рівень в сечі обґрунтовано свідчить про гломерулярну гематурію.

ГГТП - високоспецифічний фермент, що сприяє транспортуванню амінокислот через мембрану клітини, що забезпечує їх реабсорбцію з первинної сечі. Оскільки значна частина ГГТП локалізована в щітинковій облямівці клітин проксимальних канальців нефрону, тому ураження саме цих відділів супроводжується появою ферментурії.

Таким чином, ГГТП об'єктивно служить для установлення негломерулярної гематурії.

Корисна модель підтверджується прикладами конкретного виконання способу, що заявляється.

Приклад № 1

Дитина, Іванна О., 3 р., (і/х № 1152) госпіталізована в педіатричне відділення № 1 ВОДКЛ зі скаргами на набряки, пастозність під очима, гіподинамію, нудоту, біль у животі, попереку. Зазначені скарги з'явилися 7 днів тому, після перенесеного ГРВІ. Напередодні госпіталізації мамою було помічено зміну кольору сечі - червона.

Анамнез життя: від 2 фізіологічної вагітності, 2 фізіологічних пологів в строк. Знаходилась на змішаному вигодовуванні. У батька є хвороба нирок - хронічний пієлонефрит.

Об'єктивно: загальний стан дитини середньоважкий. Млява, апетит знижений. Слизова оболонка зіву гіперемована. Набряклість обличчя та передньої черевної стінки, пастозність під

очима. При пальпації живота відмічався біль в проекції нирок, більше зліва. З боку внутрішніх органів без особливостей. Відмічалась зміна кольору сечі.

При лабораторному обстеженні при поступленні в стаціонар були виявлені: в загальному аналізі крові (лейкоцитоз - 12,6 г/л., палично-ядерні - 12 %, ШОЕ - 38 мм/год.), в загальному аналізі сечі (білок 0,99 %, лейкоцити 2-3 в п/з., еритроцити все п/з, циліндри зернисті 2-3 в п/з.). Сечовина крові - 5,9 ммоль/л., креатинін крові - 0,055 ммоль/л., проведена проба по Зимницькому - виключили порушення функції нирок. При УЗД нирок - виявлені ознаки гломерулонефриту (збільшення в розмірах, підвищена ехогенність, неоднорідність).

Дані клініко-лабораторного обстеження дозволили встановити діагноз: гострий гломерулонефрит (ГГН) з нефритичним синдромом, період початкових проявів, без порушення функції нирок.

Рівень ХЕ в сечі склав 285 нмоль/л.с, рівень ХЕ у здорових дітей - $34,86 \pm 3,5$ нмоль/л.с, що є достовірно вищим показником $p < 0,01$. Рівень β_2 - МГ в сечі 10,5 мкг/ммоль, у здорових дітей - $9,55 \pm 1,23$ мкг/ммоль. Рівень ГГТП в сечі склав 19,1 нмоль/л.с, а у здорових дітей - $15,8 \pm 2,83$ нмоль/л.с, достовірної різниці не виявлено.

Малоновий діальдегід склав 148,30 мкмоль/мл, у здорових дітей $105,40 \pm 7,81$ мкмоль/мл $p < 0,001$.

Можна зробити висновок, що достовірна різниця між показником ХЕ сечі при ГГН та контрольною групою була отримана, що свідчить про те, що наявність ХЕ в сечі хворих на ГГН є маркером враження цитомембрани клубочкового апарату нирки, що свідчить про гломерлярну форму гематурії. Підвищення вмісту МДА пов'язано з порушенням антиоксидантної системи організму, виходом антиоксидантних ферментів при руйнуванні мембран ушкоджених клітин у хворих дітей.

Приклад № 2

Дитина, Марина М., 13 р., (№ і/х 2228) госпіталізована в педіатричне відділення № 1 ВОДКЛ зі скаргами на біль в животі та попереку, змінами в загальному аналізі сечі за рахунок гематурії та оксалатурії. Зазначені скарги з'явилися 7 днів тому.

Анамнез життя: від 1 фізіологічної вагітності, яка перебігала із загрозою переривання вагітності у першому триместрі вагітності. Пологи фізіологічні в строк. Знаходилась на грудному вигодовуванні до 1 року. У тітки по материнській лінії захворювання нирок - сечокам'яна хвороба (СКХ), тобто порушення обміну речовин.

Об'єктивно: загальний стан дитини середньоважкий. Пастозність під очима. При пальпації живота відмічався біль в проекції нирок, більше з правого боку. Внутрішні органи без особливостей. Відмічалась зміна кольору сечі - мутна, коричневого кольору. При лабораторному обстеженні при поступленні в стаціонар були виявлені: в загальному аналізі крові (ШОЕ - 14 мм/год.), в загальному аналізі сечі (білок 0,033 %, лейкоцити 6-8 в п/з., еритроцити 60-70 в п/з, солі оксалати). Сечовина крові - 5,15 ммоль/л, креатинін крові - 0,044 ммоль/л., проведена проба по Зимницькому - виключили порушення функції нирок. При УЗД нирок - права та ліва нирки не збільшені в розмірах, ЧМС не розширені не деформовані, мілкі ехопозитивні включення в обох нирках та в правій нирці в чашечці верхнього полюсу виявлено конкремент в діаметрі 7 мм. На радіоізотопній реографії права і ліва ренограми не правильного типу, сповільнена каналцева екскреція та секреція. На екскреторній урографії: СКХ, камінь верхньої третини правого сечоводу.

Дані клініко-лабораторного обстеження дозволили встановити діагноз: Основний: дизметаболічна нефропатія.

Супутній: СКХ, камінь верхньої третини правого сечоводу. Рівень ХЕ в сечі склав 37,2 нмоль/л.с, рівень ХЕ у здорових дітей - $34,86 \pm 3,5$ нмоль/л.с, не перевищує показник здорових дітей. Рівень p_2 - мгл в сечі 19,43 мкг/ммоль, у здорових дітей - $9,55 \pm 1,23$ мкг/ммоль, що є достовірно вищим показником $p < 0,05$. Рівень ГГТП в сечі склав 43,43 нмоль/л.с, а у здорових дітей - $15,8 \pm 2,83$ нмоль/л.с, $p < 0,001$.

Малоновий діальдегід склав 138,30 мкмоль/мл, у здорових дітей $105,40 \pm 7,81$ мкмоль/мл $p < 0,05$.

Можна зробити висновок, що достовірна різниця між показником β_2 -МГ сечі при дизметаболічній нефропатії та контрольною групою була отримана, що свідчить про те, що наявність β_2 -МГ та ГГТП в сечі хворих на ДН є маркером враження цитомембрани каналцевого апарату нирки, бо порушений процес реабсорбції β_2 -МГ в проксимальному каналці, та йде руйнування мембран клітин проксимальних каналців. Підвищення вмісту МДА пов'язано з порушенням антиоксидантної системи організму, виходом антиоксидантних ферментів при руйнуванні мембран ушкоджених клітин у хворих дітей.

На основі одержаних можна зробити висновок про тубулярну або негломерулярну форму гематурії.

Таким чином, спосіб, що заявляється, є інформативним та об'єктивним для виявлення або уточнення джерела гематурії у дітей із захворюванням нирок.

- 5 Спосіб дозволяє на ранніх стадіях діагностувати захворювання нирок у дітей з синдромом гематурії, що, в свою чергу, визначає своєчасне адекватне лікування.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 10 Спосіб діагностики синдрому гематурії при захворюванні нирок у дітей, який **відрізняється** тим, що використовують показники біологічної рідини, а саме: в крові визначають рівень малонового діальдегіду в еритроцитах, а в сечі визначають рівень β_2 - мікроглобуліну, холінестерази та гамоглутамілтранспентази і при відхиленні рівня малонового ангідриду, β_2 - мікроглобуліну та гамоглутамілтранспентази від норми, одержаної при дослідженні аналогічних показників групи здорових дітей, судять про наявність негломерулярної гематурії, а при відхиленні рівня малонового діальдегіду та холінестерази від вказаної норми судять про наявність гломерулярної гематурії.
- 15

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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