



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **146363** (13) **U**

(51) МПК (2021.01)

**A61B 10/00**

**A61P 13/12** (2006.01)

**G01N 33/48** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ"

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2020 03552</b>	(72) Винахідник(и): <b>Степанова Наталя Михайлівна (UA), Снісар Людмила Миколаївна (UA), Лебідь Лариса Олександрівна (UA), Колесник Микола Олексійович (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>12.06.2020</b>	
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: <b>18.02.2021</b>	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: <b>17.02.2021, Бюл.№ 7</b>	(73) Володілець (володільці): <b>ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ НЕФРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ", вул. Дегтярівська, 17-в, м. Київ, 04050 (UA)</b>

## (54) СПОСІБ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ШВИДКОГО ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У ХВОРИХ НА ПЕРВИННИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

### (57) Реферат:

Спосіб ранньої діагностики швидкого прогресування хронічної хвороби нирок у хворих на первинний гломерулонефрит включає лабораторно-клінічні дослідження та визначення швидкості клубочкової фільтрації. Додатково визначають концентрацію сечової кислоти сироватки крові під час першого візиту пацієнта та, у разі її значення понад 290 ммоль/л у жінок та понад 411 ммоль/л у чоловіків, прогнозують швидке прогресування хронічної хвороби нирок (зниження швидкості клубочкової фільтрації  $\geq 5,5$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>/рік).

UA 146363 U



Корисна модель належить до медицини, а саме до нефрології та може бути використана для ранньої діагностики швидкого прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) у хворих на первинний гломерулонефрит (ГН).

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є серйозною медичною та соціально-економічною проблемою охорони здоров'я як в Україні, так і у всьому світі. ХХН діагностується у 10 %-15 % дорослого населення світу, що призводить до необхідності ниркової замісної терапії (НЗТ) та суттєвих фінансових витрат. Несприятливий прогноз ХХН означає не тільки прогресування до термінальної стадії хвороби, але й підвищення ризику смертності від усіх причин, у тому числі й від серцево-судинних захворювань (ССЗ).

Гіперурикемія або підвищення концентрації сечової кислоти (СК) крові асоціюється зі швидким зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [1]. Більше того, експериментальні дослідження продемонстрували, що підвищення концентрації СК сироватки є не просто наслідком, а фактором ризику розвитку та прогресування ХХН, тоді як епідеміологічні дослідження не визначили асоціативного зв'язку між гіперурикемією та прогресуванням захворювань нирок [2]. Тобто, на сьогодні не існує єдиної думки щодо ролі гіперурикемії у хворих на ХХН. Залишаються відкритими питання: чи є гіперурикемія просто маркером зниження ШКФ або є фактором ризику та прогресування ХХН.

На сьогодні розроблено ряд способів діагностики та прогнозування перебігу гломерулонефриту на основі визначення морфологічних факторів та комплексу імунологічних порушень. Проте майже всі дослідження досить складні у виконанні і потребують застосування високоякісного обладнання і розхідних матеріалів.

Аналогом є спосіб прогнозування характеру клінічного перебігу постінфекційного гломерулонефриту (пат. 2691402, RU) [3], що включає імуноферментний аналіз біосубстрату на вміст цитокінів - інтерлейкіну-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ) і рецепторного антагоніста ІЛ-1 $\beta$  (РАІЛ-1 $\beta$ ) в дебюті захворювання. Як біосубстрат використовують сечу, при цьому визначають прогностичний індекс по відношенню ІЛ-1 $\beta$ / РАІЛ-1 $\beta$  та, за значення прогностичного індексу менше 0,000094 в дебюті постінфекційного гломерулонефриту у хворих прогнозують можливість розвитку хронічного перебігу захворювання, а при значенні індексу ІЛ-1 $\beta$ / РАІЛ-1 $\beta$  вище 0,019, але менше ніж 0,056 прогнозують можливість гострого перебігу постінфекційного гломерулонефриту. Використання даного способу дозволяє отримати ранній прогноз характеру клінічного перебігу постінфекційного гломерулонефриту. Однак, цей спосіб стосується прогнозування перебігу тільки постінфекційного гломерулонефриту.

Також, є спосіб прогнозування прогресуючого перебігу стероїдрезистентного нефротичного синдрому у дітей з гломерулонефритом (пат. 2414852, RU) [4], в якому, у якості клініко-морфологічних предикторів прогресування визначають: "фокально-сегментарний гломерулосклероз, ангіопатії судин сітківки, підвищення креатиніну крові при маніфестації захворювання, стійке підвищення рівня холестерину крові > 6,7 ммоль/л, стійке підвищення рівня фібриногену крові > 4 г/л, порушення добового ритму артеріального тиску за типом "night-reascers" і "non-dippers", гіпертрофію лівого шлуночка за даними ехокардіографії, ультразвукові ознаки збільшення розмірів нирок". У разі виявлення понад чотири клініко-морфологічних предиктора і/або за відсутності ефекту від одного курсу імуносупресивної терапії, прогнозують прогресування стероїд-резистентного нефротичного синдрому у дітей з гломерулонефритом.

Однак, цей спосіб може бути застосований для встановлення прогресування і хронізації лише окремого випадку гломерулонефриту, в основі якого лежить такий морфологічний варіант, як фокально-сегментарний гломерулосклероз.

Найбільш близьким аналогом є спосіб діагностики прогресування хронічної хвороби нирок, хронічного гломерулонефриту (Пат. 22667 UA) [5], що включає дослідження плазми крові, визначення рівня фібронектину та додаткового дослідження концентрації інтерлейкіну (ІЛ-1 $\beta$ ), на основі цих даних діагностують прогресування хронічної хвороби нирок, хронічного гломерулонефриту. Однак, недоліками цього способу є: трудомісткість способу, необхідність оснащення лабораторії додатковим обладнанням і розхідними матеріалами, що потребує певних фінансових витрат. Крім того, вміст ІЛ-1 $\beta$  може бути зв'язаний з іншими аутоімунними процесами в організмі та не є високоспецифічним маркером прогресування хронічної хвороби нирок.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб ранньої діагностики швидкого прогресування ХХН у хворих на первинний ГН шляхом визначення концентрації сечової кислоти крові, за допомогою якого можна ефективно прогнозувати швидке прогресування ХХН (чутливість та специфічність способу становить >70 %), що надає можливість вчасно призначити відповідну терапію і, таким чином, уповільнити швидкість прогресування ХХН.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб ранньої діагностики швидкого прогресування хронічної хвороби нирок у хворих на первинний гломерулонефрит, що включає лабораторно-клінічні дослідження та визначення швидкості клубочкової фільтрації, згідно з корисною моделлю, додатково визначають концентрацію сечової кислоти сироватки крові під час першого візиту пацієнта та, у разі її значення понад 290 ммоль/л у жінок та понад 411 ммоль/л у чоловіків, прогнозують швидке прогресування хронічної хвороби нирок (зниження швидкості клубочкової фільтрації  $\geq 5,5$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>/рік).

Фіг. 1 - розподіл базової концентрації СК за стадіями ХХН;

фіг. 2 - кумулятивний 10-річний прогноз виживання функції нирок, стратифікований за концентрацією СК сироватки хворих на ГН;

фіг. 3 - ROC-крива для визначення порогового значення концентрації СК сироватки для прогнозування швидкого прогресування ХХН у жінок з ГН;

фіг. 4 - ROC-крива для визначення порогового значення концентрації СК сироватки для прогнозування швидкого прогресування ХХН у чоловіків з ГН.

Спосіб виконують наступним чином. У хворого на гломерулонефрит, під час загально-клінічного обстеження шляхом венепункції забирають 5 мл венозної крові, перемішують, залишають до формування стабільного згустку протягом 1 години, після чого центрифугують за 2000 обертів, відбирають 1 мл сироватки та, за допомогою стандартного біохімічного аналізу, визначають концентрацію сечової кислоти у сироватці крові.

Апробацію способу проведено у відділі нефрології та діалізу ДУ "Інститут нефрології НАМН України" на підставі аналізу медичної документації 344 пацієнтів з ХХН I-III: ГН із середнім періодом спостереження 5,3 [3,8-6,2] років. Серед включених до дослідження пацієнтів було 206 (60 %) чоловіків та 138 (40 %) жінок ( $p=0,15$ ). Гіперурикемією вважали концентрацію сечової кислоти  $\geq 420$  мкмоль/л у чоловіків та  $\geq 360$  мкмоль/л у жінок.

Гіперурикемію діагностовано у 72/206 (35 %) чоловіків та у 38/138 (27,5 %) жінок ( $p=0,003$ ). Підвищення концентрації СК сироватки статистично значущо асоціювалось з прогресуванням ХХН (Фіг. 1).

Через 5 років спостереження ШКФ хворих на ГН з нормоурикемією знизилась з 77 [48,7-95] до 66 [45-79] мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, тоді як у пацієнтів з гіперурикемією 53 [39-60] до 34 [24-54] мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

За результатами регресійного аналізу пропорційного ризику Кокса встановлено статистично значущу відмінність у виживаності ниркової функції хворих на ГН залежно від концентрації СК сироватки ( $b=0,38 \pm 0,12$ ; Wald=9,6;  $p=0,002$ ). Кумулятивний 10-річний прогноз виживання функції нирок, стратифікований за концентрацією СК сироватки представлений на Фіг. 2.

Відношення шансів швидкого прогресування ХХН у хворих з гіперурикемією було майже вдвічі вищим, ніж у пацієнтів з нормальним рівнем СК сироватки OR=1,8; 95 % CI (1,2-2,9), що стало підставою для визначення прогностичного значення СК сироватки за допомогою аналізу ROC аналізу.

Встановлено, що з чутливістю тесту 87,5 % та специфічністю 72 % можна прогнозувати швидке прогресування ХХН у жінок з ГН та концентрацією СК крові  $>299$  мкмоль/л (Фіг. 3).

У чоловіків порогове значення концентрації СК сироватки для прогнозування швидкого прогресування ХХН склало  $>411$  мкмоль/л. (чутливість тесту 75 %, специфічність 71 %) (Фіг. 4).

Таким чином, нами встановлено, що цільовий рівень СК сироватки у хворих на ГН є нижчим, ніж у загальній популяції. За допомогою визначення концентрації сечової кислоти крові під час першого візиту до клініки та, у разі її значення понад 290 ммоль/л у жінок та понад 411 ммоль/л у чоловіків, можна прогнозувати швидке прогресування ХХН (зниження ШКФ  $\geq 5,5$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>/рік)/

Спосіб підтверджується наступними прикладами:

Приклад 1.

Хвора З., 28 років, тематична карта № 17. Діагноз: Хронічна хвороба нирок II ст. (ШКФ 68,4 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), мембранопроліферативний гломерулонефрит. Концентрація сечової кислоти сироватки на час першого візиту до клініки становила 467 мкмоль/л. Враховуючи наявність гіперурикемії хворій було запропоновано урат-знижуючу терапію, від якої вона відмовилась. Через 1 рік спостереження ШКФ пацієнтки складала 55,2 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, що відповідало хронічній хворобі нирок III ст.

Приклад 2.

Хворий М., 44 роки, тематична карта № 36. Діагноз: Хронічна хвороба нирок III ст. (ШКФ 58,6 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), гломерулонефрит, фокальний сегментарний гломерулосклероз. Концентрація сечової кислоти сироватки на час першого візиту до клініки становила 389 мкмоль/л. Протягом року рівень ШКФ пацієнта залишався сталим та через рік складав 57,5 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

Таким чином, у разі визначення концентрації сечової кислоти крові під час першого візиту до клініки понад 290 ммоль/л у жінок та понад 411 ммоль/л у чоловіків, можна прогнозувати швидке прогресування ХХН (зниження ШКФ  $\geq 5,5$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>/рік). Спосіб є високоінформативним маркером швидкого прогресування ХХН (чутливість та специфічність способу становить >70 %), що дозволяє вчасно призначити відповідну терапію і, таким чином, уповільнити швидкість прогресування ХХН.

Джерела інформації:

1. Shi Y. Clinical outcome of hyperuricemia in IgA nephropathy: a retrospective cohort study and randomized controlled trial/ Shi Y., Chen W., Jalal D., Li Z., Chen W., Mao H., Yang Q., Johnson R.J., Yu X.// Kidney Blood Press. Res. - 2012. - № 35(3). - P. 153-160.

2. Madero M, Sarnak M. L, Wang X., Greene T., Beck G. J., Kusek J. W., Collins A. J., Levey A. S., Menon V. Uric acid and long-term outcomes in CKD. Am J, Kidney Dis. 2009. May. Vol. 53(5). P. 796-803. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.12.021. Epub 2009 Mar 20. PMID: 19303683; PMCID: PMC2691553.

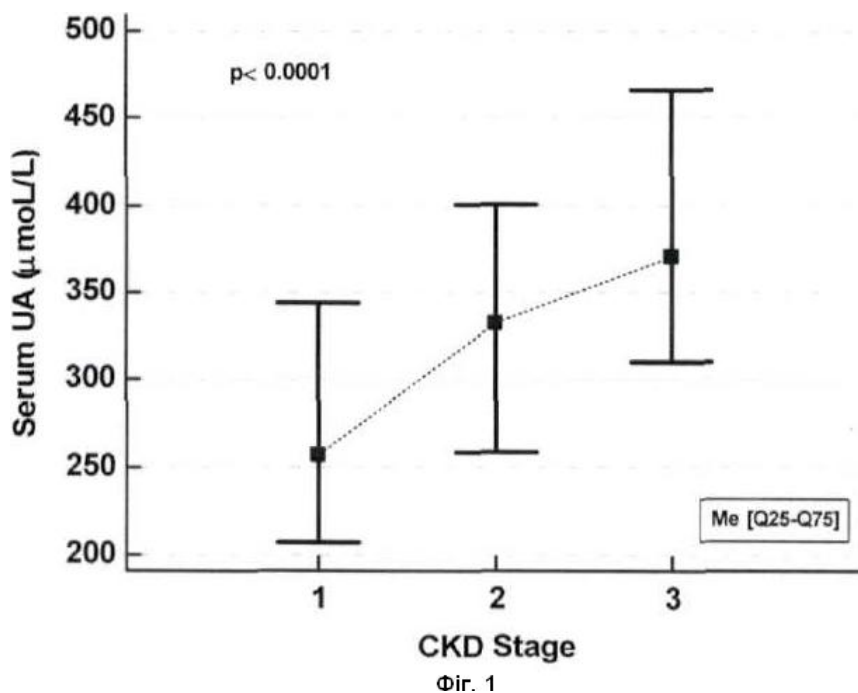
3. Пат. 2691402 C1, RU, МПК G01N 33/53. Способ прогнозирования характера клинического течения постинфекционного гломерулонефрита/ Кудряшов С.И., Карзакова Л.М., Автономова О.И., Леонтьева Е.В., опубл. 13.06.2018.

4. Пат. 2414852 C1, RU, МПК A61B 5/103, A61B 10/02. Способ прогнозирования прогрессирующего течения стероидрезистентного нефротического синдрома при гломерулонефрите у детей/ Приходина Л.С., Длин В.В., Игнатова М.С., Турпитко О.Ю., опубл. 27.03.2011.

5. Пат. 22667 UA, МПК A61B 10/00. Спосіб діагностики прогресування хронічної хвороби нирок, хронічного гломерулонефриту/ Семидоцька Ж.Д., Борзенко А.Б., опубл. 25.04.2007.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб ранньої діагностики швидкого прогресування хронічної хвороби нирок у хворих на первинний гломерулонефрит, що включає лабораторно-клінічні дослідження та визначення швидкості клубочкової фільтрації, який **відрізняється** тим, що додатково визначають концентрацію сечової кислоти сироватки крові під час першого візиту пацієнта та, у разі її значення понад 290 ммоль/л у жінок та понад 411 ммоль/л у чоловіків, прогнозують швидке прогресування хронічної хвороби нирок (зниження швидкості клубочкової фільтрації  $\geq 5,5$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>/рік).



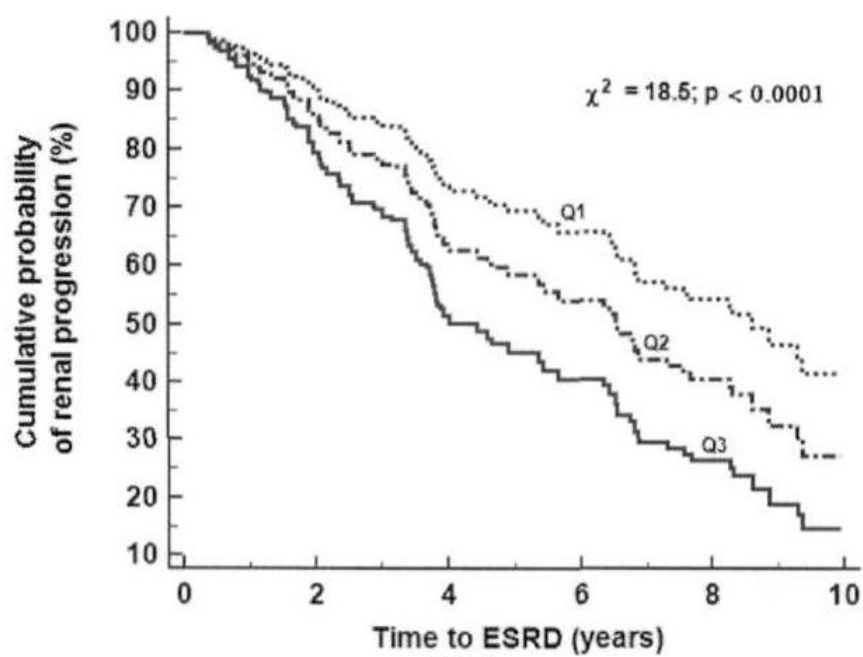


Fig. 2

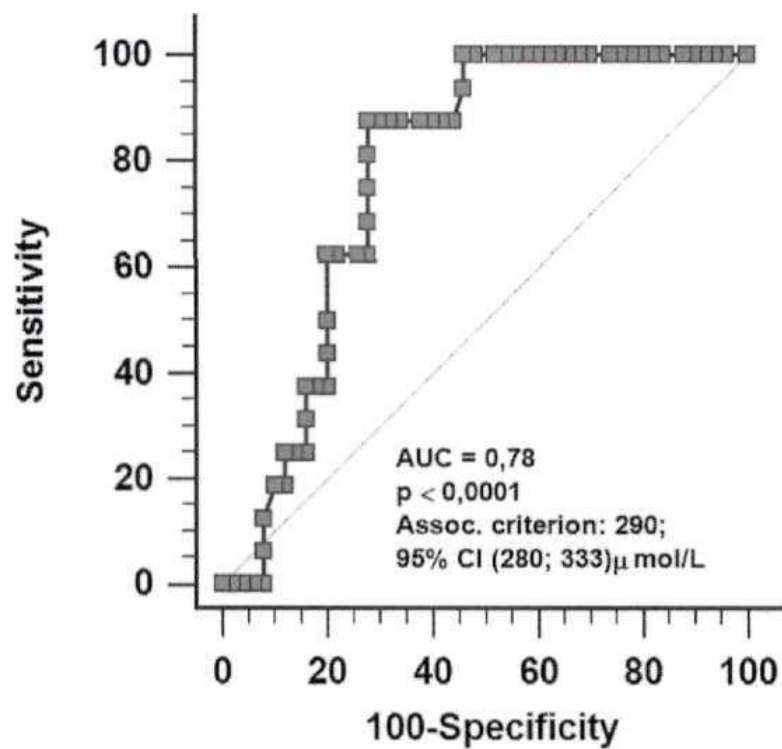


Fig. 3

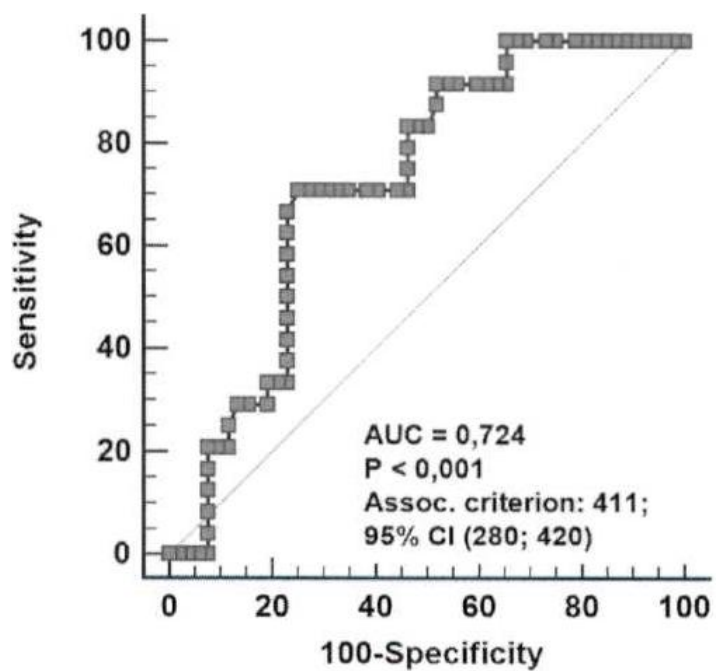


Fig. 4