



МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **126267** (13) **U**
(51) МПК
G01N 33/50 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2018 00381	(72) Винахідник(и): Лісовий Володимир Миколайович (UA), Савенков Володимир Іллч (UA), Левченко Дмитро Анатолійович (UA), Арсеньєв Олександр Володимирович (UA)
(22) Дата подання заявки: 15.01.2018	(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, просп. Науки, 4, м. Харків, 61022 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 11.06.2018	(74) Представник: Голданська Анна Вадимівна
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.06.2018, Бюл.№ 11	

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ СТУПЕНЯ ТРАВМАТИЗАЦІЇ ПАРЕНХІМИ НИРКИ У ХВОРИХ НА НЕФРОЛІТІАЗ

(57) Реферат:

Спосіб оцінки ступеня травматизації паренхіми нирки у хворих на нефролітіаз включає визначення біомаркера травматизації паренхіми нирки. У сироватці крові хворого на нефролітіаз до та після лікування визначають рівень цистатину С та розраховують коефіцієнт травматизації паренхіми нирки (k) відношенням різниці концентрацій цистатину С (до та після оперативного втручання) до вмісту цього маркера до лікування і при значенні $k \leq 0,15$ констатують легкий ступінь, при $0,15 < k < 0,35$ - середній, а при $k > 0,35$ - тяжкий ступінь травматизації паренхіми нирки.

UA 126267 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до урології, та може бути використана для оцінки ступеня травматизації паренхіми нирки у хворих на нефролітіаз.

5 Сечокам'яна хвороба (СКХ) посідає друге місце у структурі патології нирок і третє місце у структурі причин смертності від урологічних захворювань, складаючи 30-45 % від загальної кількості хворих цього профілю. СКХ зустрічається у 3-5 % населення планети [Campbell-Walsh Urology. - 10-th ed. / P. Walsh, R. Gittes, A. Perlmutter, T. Stamey. - Philadelphia: Saunders, 2012. - P. 1257-1260.; Ramello A. Epidemiology of nephrolithiasis / A. Ramello, C. Vitale, M. Marangella // J. Nephrol. - 2000. - Vol. 13, Suppl. 3. - P. 45-50].

10 Рецидив каменеутворення після відходження конкременту або його видалення становить 15-45 %, а частота повторного розвитку коралоподібного нефролітіазу протягом 5 років сягає 50 % [Малоінвазивна хірургія хворих на сечокам'яну хворобу з ранньою післяопераційною реабілітацією в Трускавці / І.А. Деркач, О.Б. Прийма, А.Є. Лоскутов [та ін.] // Journal of Education, Health and Sport. - 2017. - Vol. 7, № 7. - P. 101-110].

15 Актуальність проблеми, що пов'язана з СКХ, також обумовлена високим відсотком (65-70 % випадків у осіб найбільш працездатного віку) та почастішанням випадків у дітей навіть грудного віку [Малоінвазивна хірургія хворих на сечокам'яну хворобу з ранньою післяопераційною реабілітацією в Трускавці / І.А.Деркач, О.Б.Прийма, А.Є. Лоскутов [та ін.] // Journal of Education, Health and Sport. - 2017. - Vol. 7, № 7. - P. 101-110].

20 Велика кількість традиційних хірургічних методик і поява нових малоінвазивних оперативних технологій, що використовуються у хворих на СКХ, вимагають оцінки їх ефективності шляхом використання адекватних діагностичних маркерів. Привертає увагу відсутність класифікації за ступенем тяжкості порушень у паренхімі нирки цих хворих, що ускладнює призначення адекватної тактики ведення хворих.

25 Відомі способи оцінки травматизації паренхіми нирки у хворих на нефролітіаз включають оцінку клінічних, біохімічних, імунологічних та морфологічних показників [Пат. 2452959 RU. МПК G01N 33/493. Способ диагностики повреждения почечной паренхимы у детей. - № 2011109583/15 / Д.А. Морозов, О.Л. Морозова, Д.Ю. Лаконова. - Заявл. 14.03.2011; Опубл. 10.06.2012, Бюл. № 16].

30 Загальноприйнятим способом оцінки травматизації паренхіми нирки у хворих на нефролітіаз є дослідження вмісту креатиніну в крові, який відображає швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) нирки [Урология / С.П. Пасечников, С.А. Возианов, В.Н. Лесовой [и др.]; под ред. С.П. Пасечникова. - Вінниця: Нова книга, 2015. - 456 с.].

35 Однак рівень креатиніну не є надійним індикатором функції нирок, бо залежить від віку, статі, м'язової маси, особливостей харчування, фізичної активності, раси, застосування ліків, стану гідратації та ін. [Urinary Cystatin C and NGAL as Early Biomarkers for Assessment of Renal Ischemia-Reperfusion Injury: A Serum Marker to Replace Creatinine? / B.W. Woodson, L. Wang, S.Mandava, B.R. Lee // J. Endourol. - 2013. - Vol. 27, № 12. - P. 1510-1515]. Привертає увагу, що при дослідженні зниженої більш ніж на 50 % функції нирок рівень креатиніну може сягати лише верхньої межі норми. Крім цього на ранній стадії гострого запалення нирки підвищення рівня креатиніну в сироватці крові має затриману індикацію ступеня функціональних змін ШКФ, що відстають від структурних зрушень, які відбуваються в нирках [Detection of decreased glomerular filtration rate in intensive care units: serum cystatin C versus serum creatinine / P. Delanaye, E. Cavalier, J. Morel [et al.] // BMC Nephrol. - 2014. - Vol. 15, No. 9. - doi: 10.1186/1471-2369-15-9.; Shlipak M.G. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice / M.G. Shlipak, M.D. Mattes, C.A. Peralta // Am. J. Kidney Dis. - 2013. - Vol. 62, № 3. - P. 595-603].

45 Для оцінки функціонального стану нирки у хворих на нефролітіаз використовують класифікацію RIFLE, що базується на визначенні рівня креатиніну в сироватці крові. Вона включає три класи тяжкості (ризик, пошкодження та недостатність), залежно від рівня креатиніну в сироватці. При підвищенні рівня креатиніну в 1,5 рази констатують ризик пошкодження паренхіми; при підвищенні рівня креатиніну понад 2 рази визначають пошкодження; при підвищенні вмісту цього показника більш ніж у три рази діагностують ниркову недостатність [Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group / R. Bellomo, C Ronco, J.A. Kellum [et al.] // Crit. Care. - 2004. -Vol. 8.-P.R204].

Даний спосіб оцінки ураження паренхіми нирки у хворих на нефролітіаз є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю і результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

60 Незважаючи на широке використання в клінічній практиці, дана класифікація має низку істотних обмежень. По-перше, важливим для діагностики і класифікації пошкодження паренхіми

нирки за RIFLE є вихідний рівень креатиніну в сироватці, а цей показник часто не буває відомий. Від 10 % до 40 % креатиніну виділяється шляхом каналцевої секреції. Цей механізм активується в міру погіршення ШКФ, що призводить до переоцінки ниркової функції у пацієнтів з пошкодженням паренхіми нирки. Багато препаратів пригнічують каналцеву секрецію ШКФ (триметоприм, циметидин), призводячи до тимчасового підвищення рівня креатиніну в сироватці. Різні чинники можуть впливати на визначення рівня креатиніну в сироватці (наприклад ацетоацетат, що накопичується в крові при діабетичному цетоацидозі, може впливати на визначення рівня креатиніну з використанням реактиву "лужний пікрат"), призводячи до хибно завищених результатів визначення рівня креатиніну в сироватці. Значним недоліком цієї класифікації є неможливість її використання для оцінки травмуючого впливу конкременту та травматичності різних оперативних методик.

В основу корисної моделі поставлено задачу розширення арсеналу способів оцінки пошкодження нирки у хворих на нефролітіаз шляхом використання шкали ступеня травматизації паренхіми нирки на підставі дослідження вмісту цистатину С.

Поставлену задачу вирішують тим, що у відомому способі оцінки ступеня травматизації паренхіми нирки у хворих на нефролітіаз, який включає визначення біомаркера травматизації паренхіми нирки, згідно з корисною моделлю, у сироватці крові хворого на нефролітіаз до та після лікування визначають рівень цистатину С та розраховують коефіцієнт травматизації паренхіми нирки (k) відношенням різниці концентрацій цистатину С (до та після оперативного втручання) до вмісту цього маркера до лікування і при значенні $k \leq 0,15$ констатують легкий ступінь, при $0,15 < k < 0,35$ - середній, а при $k > 0,35$ - тяжкий ступінь травматизації паренхіми нирки.

Технічний ефект корисної моделі, а саме розширення арсеналу способів оцінки пошкодження паренхіми нирки у хворих на нефролітіаз досягається шляхом визначення ступеня травматизації паренхіми нирки на підставі дослідження біохімічного маркера цистатин С.

Цистатин С є білком із сімейства інгібіторів цистеїнпротеїнази. Зазначений білок синтезується всіма клітинами організму і виявляється у всіх біологічних рідинах, вільно фільтрується через клубочкову мембрану, завдяки низькій молекулярній масі. Через це рівень цистатину С відносно стабільний у системній циркуляції. Чим важча ниркова патологія, тим гірше цистатин С фільтрується в нирках і тим вищим є його рівень у крові [Urinary Cystatin C and NGAL as Early Biomarkers for Assessment of Renal Ischemia-Reperfusion Injury: A Serum Marker to Replace Creatinine? / B.W. Woodson, L. Wang, S. Mandava, B.R. Lee // J. Endourol. - 2013. - Vol. 27, № 12. - P. 1510-1515]. Доведено, що підвищення рівня цистатину С може бути інформативним вже на ранніх стадіях порушення функції нирок. Він був високо інформативним для визначення пошкодження паренхіми нирки у ранньому післяопераційному періоді після резекції пухлин нирки у режимі теплової ішемії [Detection of decreased glomerular filtration rate in intensive care units: serum cystatin C versus serum creatinine / P. Delanaye, E. Cavalier, J. Morel [et al.] // BMC Nephrol. - 2014. - Vol. 15, № 9. - doi: 10.1186/1471-2369-15-9].

Спосіб виконують наступним чином: у сироватці крові хворого на нефролітіаз до та після лікування визначають рівень цистатину С для подальшого обчислення коефіцієнта травматизації. Зазначений коефіцієнт розраховують відношенням різниці концентрацій цистатину С (до та після оперативного втручання) до вмісту цього маркера до лікування. При значенні $k \leq 0,15$ констатують легкий ступінь, при $0,15 < k < 0,35$ - середній, а при $k > 0,35$ - тяжкий ступінь травматизації паренхіми нирки.

Ефективність способу ілюструють наступні приклади.

Приклад 1. Хвора К., 55 років, історія хвороби № 2299, надійшла у КЗОЗ "Обласний клінічний центр урології та нефрології ім. В.І. Шаповала" з діагнозом: сечокам'яна хвороба. Камінь правої нирки. Хронічний пієлонефрит, стадія ремісії.

Пацієнтці проведено УЗД. Визначено камінь правої нирки розміром 1,2 см. Комп'ютерна томографія з контрастуванням показала, що екскреторна функція нирок була задовільною, у нирковій мисці конкремент розміром 1,2 см і щільністю 1560 НУ. У клінічному аналізі сечі: питома вага - 1008, рН - 6,0, білок - 0,045 г/л, еритроцити - 8-10 у полі зору, лейкоцити - 25-30 у полі зору. Клінічний аналіз крові без патології. Біохімічний аналіз крові: креатинін - 98,3 мкмоль/л, цистатин С - 710 нг/мл.

Пацієнтці було виконано черезшкірну ультра-мініперкутанну лазерну нефролітотрипсію, під час якої фрагменти конкременту було відмито. Час оперативного втручання становив 95 хвилин. Сечовідний катетер та катетер Фолі видалено на перший післяопераційний день. Після операції рівень креатиніну становив 102 мкмоль/л, рівень цистатину С - 765 нг/мл.

Було проведено обчислення k за запропонованою формулою. Отже, $k = (765-710) / 710 = 0,07 < 0,15$, що вказує на легкий ступінь ураження паренхіми нирки від стояння каменю та

оперативного втручання. При зазначеному ступені ураження хвора не потребує додаткових заходів корекції.

При контрольному УЗД на 3-й день після оперативного втручання визначалися мікроліти до 2 мм у нижній нирковій чашці. Ускладнень не спостерігалось.

5 Термін перебування хворої у стаціонарі становив 3 ліжко-дня. Пацієнтка виписана з рекомендаціями щодо метафілактики сечокам'яної хвороби.

Приклад 2. Хворий А., 56 років, історія хвороби № 3377, надійшов у УНМК "Університетська клініка" ХНМУ, з діагнозом: сечокам'яна хвороба. Коралоподібний камінь правої нирки К3. Хронічний пієлонефрит, стадія ремісії. Хронічна хвороба нирок 1 ст.

10 При УЗД у пацієнта було підтверджено коралоподібний камінь правої нирки. При комп'ютерній томографії також визначено коралоподібний камінь К3 правої нирки щільністю 1300 НУ. Клінічний аналіз сечі: питома вага - 1005, рН - 6,0, білок - 0,031 г/л, еритроцити - 80-90 у полі зору, лейкоцити - 40-45 у полі зору. Клінічний аналіз крові: гемоглобін - 158 г/л, еритроцити - $4,5 \times 10^{12}$, лейкоцити - $7,5 \times 10^9$. Біохімічний аналіз крові: креатинін - 131 мкмоль/л, цистатин С - 980 нг/мл. Пацієнту проведено перкутанну нефролітотрипсію з використанням одного стандартного та чотирьох ультра-мініперкутанних доступів. Час операції становив 220 хвилин.

20 На першу післяопераційну добу рівень цистатину С дорівнював 1200 нг/мл. Клінічний аналіз крові: гемоглобін - 138 г/л, креатинін - 136 мкмоль/л. Дренування чашково-мискової системи проводилося за допомогою нефростоми у місці стандартного доступу, ультра-мініперкутанні доступи не дренивалися. При контрольному УЗД та оглядовій рентгенографії на третю добу констатовано стан "stone free".

25 Було проведено обчислення k за запропованою формулою: $k = (1200-980) / 980 = 0,22$ ($0,15 < 0,22 < 0,35$), що вказує на середній ступінь ураження паренхіми нирки. Проводилася терапія, що була спрямована на покращення перфузії нирки: латрен 100 мл - 1р/добу, - 7 діб; клексан 0,4-1р/добу 5 діб, Призначено цефтріаксон по 1 г двічі на день протягом 5 днів, канефрон по 2 т. 3 рази на день протягом місяця на фоні стандартних заходів вторинної профілактики.

30 Пацієнт через 5 діб був виписаний у задовільному стані. Рекомендовано диспансерне спостереження та метафілактичні заходи.

Приклад 3. Хворий М., 60 років, історія хвороби № 12211, надійшов у КЗОЗ "Обласний клінічний центр урології та нефрології ім. В.І. Шаповала" з діагнозом: сечокам'яна хвороба. Коралоподібний камінь лівої нирки К3. Хронічний пієлонефрит, стадія ремісії. Хронічна хвороба нирок 1 ст.

35 При УЗД у пацієнта було підтверджено коралоподібний камінь лівої нирки. При комп'ютерній томографії також визначено коралоподібний камінь К3 лівої нирки щільністю 1340 НУ. Клінічний аналіз сечі: питома вага - 1011, рН - 7,0, білок - 0,091 г/л, еритроцити - 25-30 у полі зору, лейкоцити - 60-80 у полі зору. Клінічний аналіз крові: гемоглобін - 138 г/л, еритроцити - $4,2 \times 10^{12}$, лейкоцити - $8,9 \times 10^9$. Біохімічний аналіз крові: креатинін - 140 мкмоль/л, цистатин С - 855 нг/мл. Пацієнту проведено перкутанну нефролітотрипсію з використанням трьох стандартних доступів. Час операції становив 125 хвилин.

45 На першу післяопераційну добу рівень цистатину С дорівнював 1240 нг/мл. Клінічний аналіз крові: гемоглобін - 124 г/л, креатинін - 141 мкмоль/л. Дренування чашково-мискової системи проводилося за допомогою нефростом у місцях стандартного доступу. При контрольному УЗД та оглядовій рентгенографії на третю добу констатовано стан "stone free".

50 Було проведено обчислення k за запропованою формулою: $k = (1240-855) / 855 = 0,45 > 0,35$, що вказує на високий ступінь ураження паренхіми нирки. Проводилася гемотрансфузія, латрен 100 мл - 1р/добу, 7 діб, клексан 0,4-1р/добу 5 діб. Призначено цефтазідім по 1 г двічі на день протягом 7 днів, канефрон по 2 т. 3 рази на день протягом місяця на фоні стандартних заходів вторинної профілактики.

Пацієнт через 7 діб був виписаний у задовільному стані. Рекомендовано диспансерне спостереження та метафілактичні заходи.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

55

Спосіб оцінки ступеня травматизації паренхіми нирки у хворих на нефролітіаз, що включає визначення біомаркера травматизації паренхіми нирки, який **відрізняється** тим, що у сироватці крові хворого на нефролітіаз до та після лікування визначають рівень цистатину С та розраховують коефіцієнт травматизації паренхіми нирки (k) відношенням різниці концентрацій цистатину С (до та після оперативного втручання) до вмісту цього маркера до лікування і при

60

значенні $k \leq 0,15$ констатують легкий ступінь, при $0,15 < k < 0,35$ - середній, а при $k > 0,35$ - тяжкий ступінь травматизації паренхіми нирки.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601