

Корисна модель належить до медицини, зокрема до нефрології, і може бути використана для оцінки ризику швидкого прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) у пацієнтів з додіалізною ХХН.

ХХН є глобальним медико-соціальним, економічним тягарем не тільки в Україні, а і в усьому світі. ХХН діагностується у 10-16 % дорослого населення світу (12 % населення України). Незважаючи на впровадження більш сучасних технологій, проблема діагностики швидкого прогресування ХХН ще досі не вирішена [1].

ХХН діагностують, якщо розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) протягом 3 місяців і більше менше 60 мл/хв/1,73 м² та/або співвідношення альбумін/креатинін сечі більше 30 мг/г. Існує п'ять стадій (1-5) ХХН, які визначають на підставі рШКФ (Таблиця 1). На першій стадії ХХН функція нирок збережена (є лише підтверджені лабораторно-інструментальні зміни в нирках), а на стадії 5 (термінальна стадія хвороби нирок) приєднується важка ниркова недостатність, яка потребує нирково-замісної терапії. Стадія 3 включає в себе 3а і 3б, що відповідає "легко або помірно знижена" і "помірно або сильно знижена" функції нирок [1].

Таблиця 1

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2012: Прогноз ХХН, на підставі рШКФ і альбумінурії				Категорії персистуючої альбумінурії		
				A1	A2	A3
				Нормальна або незначно підвищена <30 мг/г; <3 мг/ммоль	Помірно підвищена 30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	Різно підвищена >300 мг/г >30 мг/ммоль
Категорії	C1	Нормальна або висока	≥90	Низький ризик*	Помірний ризик	Високий ризик
	C2	Незначно знижена	60-89	Низький ризик	Помірний ризик	Високий ризик
	C3a	Помірно знижена	45-59	Помірний ризик	Високий ризик	Дуже високий ризик
	C3b	Суттєво знижена	30-44	Високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик
	C4	Різно знижена	15-29	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик
	C5 00000 00000	Ниркова недостатність	<15	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик

Примітка. * При відсутності інших маркерів пошкодження нирок або ХХН. [1]

рШКФ оцінюють за допомогою формули конвертації рівня креатиніну плазми Співробітництва епідеміології ХХН (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)) (Таблиця 2). рШКФ, у нормі, 95±20 мл/хв/1,73 м² у жінок та 125 мл/хв/1,73 м² у чоловіків (до 30 років). Щорічно, після 30 років, рШКФ знижується на 1 мл/хв/1,73 м² [1]. Зниження рШКФ більше 5 мл/хв/1,73 м²/рік розцінюється як швидке прогресування ХХН.

Таблиця 2

Рівняння CKD-EPI, 2009 р. (модифікація від 2011 р.)

Раса	Стать	SCr, мг/100 мл*	Формула
Темношкірі	Жіноча	≤0,7	$167 \times (0,993)^{\text{Bik} \times \text{Cr}/0,7}^{-0,328}$
Темношкірі	Жіноча	>0,7	$167 \times (0,993)^{\text{Bik} \times \text{Cr}/0,7}^{-1,21}$
Темношкірі	Чоловіча	≤0,9	$164 \times (0,993)^{\text{Bik} \times \text{Cr}/0,9}^{-0,412}$
Темношкірі	Чоловіча	>0,9	$164 \times (0,993)^{\text{Bik} \times \text{Cr}/0,9}^{-1,21}$
Азіати	Жіноча	≤0,7	$151 \times (0,993)^{\text{Bik} \times \text{Cr}/0,7}^{-0,328}$
Азіати	Жіноча	>0,7	$151 \times (0,993)^{\text{Bik} \times \text{Cr}/0,7}^{-1,21}$
Азіати	Чоловіча	≤0,9	$149 \times (0,993)^{\text{Bik} \times \text{Cr}/0,9}^{-0,412}$
Азіати	Чоловіча	>0,9	$149 \times (0,993)^{\text{Bik} \times \text{Cr}/0,9}^{-1,21}$
Іспаноамериканці та індіанці	Жіноча	≤0,7	$145 \times (0,993)^{\text{Bik} \times \text{Cr}/0,7}^{-0,328}$
Іспаноамериканці та індіанці	Жіноча	>0,7	$145 \times (0,993)^{\text{Bik} \times \text{Cr}/0,7}^{-1,21}$
Іспаноамериканці та індіанці	Чоловіча	≤0,9	$143 \times (0,993)^{\text{Bik} \times \text{Cr}/0,9}^{-0,412}$
Іспаноамериканці та індіанці	Чоловіча	>0,9	$143 \times (0,993)^{\text{Bik} \times \text{Cr}/0,9}^{-1,21}$
Білі та інші	Жіноча	≤0,7	$144 \times (0,993)^{\text{Bik} \times \text{Cr}/0,7}^{-0,328}$
Білі та інші	Жіноча	>0,7	$144 \times (0,993)^{\text{Bik} \times \text{Cr}/0,7}^{-1,21}$
Білі та інші	Чоловіча	≤0,9	$141 \times (0,993)^{\text{Bik} \times \text{Cr}/0,9}^{-0,412}$
Білі та інші	Чоловіча	>0,9	$141 \times (0,993)^{\text{Bik} \times \text{Cr}/0,9}^{-1,21}$

Примітка: SCr - концентрація креатиніну в сироватці крові; SCr, мг/100 мл = SCr (мкмоль/л)×0,0113. [1]

На сьогодні розроблено ряд способів діагностики та прогнозування швидкого прогресування ХХН на основі визначення морфологічних факторів та комплексу метаболічних порушень. Проте майже всі дослідження досить складні у виконанні і потребують застосування високоавартисного обладнання і розхідних матеріалів.

Аналогом є спосіб прогнозування швидкого зниження функції нирок при цукровому діабеті (патент № 20170115310A1, US) [2], на основі комплексного обстеження пацієнтів з цукровим діабетом з визначенням понад 200 біомаркерів та створення математичної моделі визначення можливості ризику прогресування ХХН. Поставлена задача вирішувалася тим, що проводять лабораторне обстеження пацієнтів з цукровим діабетом та оцінку з визначенням понад 200 біомаркерів з наступною статистичною обробкою результатів дослідження. Прийняття прогностичного рішення відбувається в декілька етапів. Однак, цей спосіб діагностики є багатокомпонентним, фінансово затратним, складним і незручним і стосується лише прогнозування ризику швидкого прогресування ХХН у пацієнтів з цукровим діабетом.

Також, є спосіб оцінки прогресування ХХН у пацієнтів з I-III стадією ХХН (патент № 124884, UA) [3], який відрізняється тим, що додатково визначають зміну концентрації сечової кислоти сироватки крові на фоні водно-сольового навантаження 0,5 % розчином натрію хлориду із розрахунку 0,5 % від маси тіла і в разі її збільшення або ж зниження менше ніж на 5 ммоль/л прогнозують вищий ризик прогресування ХХН, що супроводжується зниженням рШКФ. Недоліками цього способу є: трудомісткість цього способу, а саме, пацієнт має отримати водно-сольове навантаження 0,5 % розчином натрію хлориду із розрахунку 0,5 % від маси його тіла, що, по-перше, може негативно вплинути на стан його здоров'я, а, по-друге, значна кількість пацієнтів з ХХН мають протипокази до водно-сольового навантаження через ризик набряків. Також, цей спосіб можна застосовувати лише у пацієнтів з ХХН I-III стадій, але рання діагностика швидкого прогресування ХХН актуальна і для пацієнтів з ХХН IV стадії.

Найбільш близьким аналогом корисної моделі є спосіб ранньої діагностики швидкого прогресування ХХН у хворих на первинний гломерулонефрит (патент № 146363 UA) [4], що включає лабораторно-клінічні дослідження та визначення рШКФ та додаткового дослідження концентрації сечової кислоти сироватки крові під час першого візиту пацієнта та на основі цих даних діагностують прогресування ХХН у пацієнтів на первинний гломерулонефрит. Однак, недоліками цього способу є: підвищення концентрації сечової кислоти в сироватці крові може бути пов'язана з іншими метаболічними процесами в організмі і тому не є високоспецифічним маркером швидкого прогресування ХХН. Також, цей спосіб може бути застосований для ранньої діагностики швидкого прогресування ХХН лише в випадку первинного гломерулонефриту.

Задачею корисної моделі є розробити ефективний спосіб оцінки ризику швидкого прогресування ХХН у пацієнтів з додіалізною ХХН.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі оцінки ризику швидкого прогресування хронічної хвороби нирок у пацієнтів з додіалізною хронічною хворобою нирок, що включає визначення рівня уромодуліну сечі, згідно з корисною моделлю, пацієнтам з додіалізною ХХН додатково визначають альбумін сечі, розраховують співвідношення альбуміну сечі і уромодуліну сечі, співставляють отримані результати із швидкістю клубочкової фільтрації та індексом коморбідності у цих пацієнтів, якщо значення співвідношення альбумін/уромодулін сечі більше 5,24 мг/мл, то розцінюють як високий ризик швидкого прогресування хронічної хвороби нирок.

Найбільш раннім (доклінічним) маркером ураження нирок є рівень мікроальбумінурії (від 30 до 300 мг/добу або від 20 до 200 мг/мл в точковій (ранковій) порції сечі). Альбумін синтезується в печінці (молекулярна маса близько 65 кДа). Нормальний рівень в крові у дорослих - в межах 35-53 г/л. В нормі з сечею виводиться незначна кількість альбумінів, з найменшим розміром (мікроальбумін), так як клубочки інтактної нирки для більших за розміром молекул альбуміну, які негативно заряджені, непроникні.

Уромодулін, також відомий як білок Тамма-Хорсфолла, є найбільш розповсюдженим білком в сечі здорової людини. Уромодулін являє собою білок масою 90 кДа, утворюється виключно епітеліальними клітинами в нирках, які вистилають товстий висхідний відділ петлі Генле і дистальні каналці. В просвіті каналців уромодулін утворює високомолекулярні нитки, які входять в склад матриці гіалінових циліндрів. Уромодулін схильний до сильного глікування, на яке припадає 30-40 % його загальної молекулярної маси, та має низьку ізоелектричну точку (pI 5,00), уромодулін - це кислий мономерний глікопротеїн, глікозилфосфатидилінозитол, він погано забарвлюється кумасі синім і майже не видно при електрофорезі в поліакриламідному гелі з додецилсульфатом натрію [5].

До даного рішення автори дійшли, провівши дослідження. Було обстежено 122 пацієнта: 91 пацієнт з додіалізною ХХН, середній вік яких становив $47 \pm 12,12$ років. Тридцять (32,97 %) чоловіків та 61 (67,03 %) жінки, які були розподілені на дві групи, які були репрезентативними за віковим та тендерним складом: 1-а група (n=46) - пацієнти з ХХН 1-5 ст., які мали індекс коморбідності Чарлсона ≤ 2 , 2-а група (n=45) - пацієнти з ХХН 1-5 ст., які мали індекс коморбідності Чарлсона ≥ 3 .

В групу контролю входили 31 пацієнт у віці від 22 до 45 років без факторів ризику ХХН і без ознак пошкодження нирок з рівнем уромодуліну сечі від 2,73 до 3,33 мг/мл (середнє значення 3,04 мг/мл). Вперше отримані значення співвідношення альбумін/уромодулін сечі у здорових людей. Діапазон коливань у них складає 1,58-5,24.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: наявність результатів лабораторно-інструментальних обстежень, вік від 18 до 64 років, згода пацієнта на участь у дослідженні, здатність до адекватної співпраці в процесі дослідження.

Критеріями виключення з дослідження були: відмова пацієнта, психічні розлади, декомпенсація хронічних захворювань, гострі невідкладні стани, важкі захворювання печінки, онкологія.

Діагноз ХХН встановлювали згідно рекомендацій Національної нефрологічної спілки (NKF-K/DOQI) США, критеріїв KDIGO 2012 року та відповідно до наказу МОЗ України № 593 від 02.12.2004 року (із змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012) [1].

Визначено у пацієнтів на першому етапі дослідження наступні показники: уромодулін сечі, альбумін сечі,

індекс коморбідності, рШКФ (Таблиця 3).

Методика визначення рівня уромодуліну сечі наступна. Зразки сечі (середня порція), зібраної вранці, відразу після отримання розподілялися в пробірки (1,5 мл). Всі зразки сечі зберігалися при температурі -20 °С. Уромодулін сечі вимірювали за допомогою комерційно доступного набору для імуноферментного аналізу (ELISA) (OriGene Technologies GmbH, Герфорд, Німеччина). Надані виробником характеристики ІФА: назва - високочутливий сендвіч-набір ELISA для кількісного визначення уромодуліну сечі людини (Human Uromodulin/umod ELISA Kit); 96 лунок, зі стрілами; чутливість <10 пг/мл; діапазон виявлення 312 пг/мл - 20000 пг/мл; при 4 °С зберігання протягом 6 місяців, при -20 °С - протягом 12 місяців. Рівень уромодуліну сечі вимірювали за допомогою фотометра при довжині хвилі 450 нм і еталонній довжині хвилі 620 нм. Дослідження проводилось на імуноферментному аналізаторі RT-6100 (Rayto Life And Analytical Sciences Co., Ltd., Китайська народна республіка).

Калібрована крива відповідає діапазону та нормам виробника даного реактиву та приведеної ним прикладу стандартної кривої, яка входила до реактиву: Human Uromodulin/umod ELISA Kit (EA102492).

Для оцінки розподілу даних використовувався тест Шапірко-Вілка. Дані з нормальним розподілом були представлені як середнє $\pm$ стандартне відхилення (дані представлені як $M \pm SD$), з ненормальним - представлені як медіана та нижній і верхній квартилі (дані представлені як $Me(Q_2)$ (Q_1 , Q_3)).

Кореляцію Пірсона використовували для оцінки зв'язку на початковому етапі. Лінійну регресію проводили з залежною змінною та незалежними змінними. Кореляційний аналіз і аналіз множинної регресії проводили за коефіцієнтом кореляції Пірсона (r). Р-значення <0,05 вважалося статистично значущим.

Математичний аналіз і статистична обробка результатів здійснювалась за допомогою "Microsoft Excel 2010" на ПК.

Дослідження було схвалено комісією з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Таблиця 3

Показники обстеження пацієнтів на початку дослідження

№	Показники*	Контрольна група (n=31)	Група 1 (n=46)	Група 2 (n=45)
1	2	3	4	5
1	Співвідношення альбумін/уромодулін сечі (uАльб/uUm)	3,09 $\pm$ 1,11	3.98(3,55181347, 4,48901099)	4.55597015(4.0 779661, 5.17118644)
2	Індекс коморбідності	0(0,1)	0(0,1)	3(3,3)
3	рШКФ	94,81 $\pm$ 6,96	75(65, 85)	59(53, 68)

Примітка. * Дані представлені як $M \pm SD$, при нормальному розподілі, або Q_2 (Q_1 , Q_3) - при ненормальному розподілі.

На другому етапі дослідження зроблена статистична обробка результатів. Результати дослідження показали, що статистично значущо ($p < 0,05$) є лінійна регресія між показниками uАльб/uUm і рШКФ в усіх групах, а між показниками uАльб/uUm і індексом коморбідності - лише в другій групі (Таблиця 4).

Оскільки в другій групі два показника мають $p < 0,05$ застосовано рівняння множинної лінійної регресії. Результати множинної лінійної регресії показників другої групи вказують на наявність слабкого сукупного значущого ефекту між uАльб/uUm, індексом коморбідності та рШКФ, ($F(1,43) = 5,06$, $p = 0,030$, $R^2 = 0,11$, R^2 доп. = 0,08) (фіг. 1).

В групі контролю між uАльб/uUm і рШКФ кореляція (R) дорівнює -0,5875 - існує помірна обернена залежність (збільшення uАльб/uUm на 1 - значення рШКФ зменшується на 3,6798 ($b_{\square} = -3,6798$ CI[-5,6048, -1,7549])) (фіг. 2). R^2 - 0,3452 (означає, що 34,5 % мінливості рШКФ пояснюється uАльб/uUm).

В першій групі між uАльб/uUm і рШКФ R дорівнює -0,3812 - існує слабка обернена залежність (збільшення uАльб/uUm на 1 - значення рШКФ зменшується на 0,7566 ($b_{\square} = -0,7566$ CI[-1,3142, -0,1991])) (фіг. 3). R^2 - 0,1453 (означає, що 14,5 % мінливості рШКФ пояснюється uАльб/uUm).

В другій групі між uАльб/uUm і індексом коморбідності R дорівнює -0,2994 - існує слабкий прямий зв'язок (збільшення uАльб/uUm на 1 - значення індекса коморбідності збільшується на 0,03091 ($b_{\square} = 0,03091$ CI[0,0006177, 0,0612])) (фіг. 4). R^2 - 0,08965 (означає, що 9 % варіабельності індексу коморбідності пояснюється uАльб/uUm).

В другій групі між uАльб/uUm і рШКФ R дорівнює -0,3245 - існує слабка обернена залежність (збільшення uАльб/uUm на 1 - значення рШКФ зменшується на 0,9123 ($b_{\square} = -0,9123$ CI[-1,73, -0,09454])) (фіг. 5). R^2 - 0,1053 (означає, що 10,5 % мінливості рШКФ пояснюється uАльб/uUm).

Таблиця 4

Лінійна регресія

№	Показники*	На початку дослідження (n=122)		
		Контрольна група (n=31)	Перша група (n=46)	Друга група (n=45)
		uАльб/uUm		
1	2	3	4	5
2	Індекс коморбідності	0,3287	0,09949	0,2994

		(p=0,07101)	(p=0,5106)	(p=0,0457)
3	рШКФ	-0,5875 (p=0,0005108)	-0,3812 (p=0,008958)	-0,3245 (p=0,02963)

Примітка: * Дані проставлені, як R (p).

Спосіб підтверджують наступні приклади:

Приклад 1.

Хвора Ф., 29 років. Діагноз: ХХН II ст. (рШКФ 69,3 мл/хв/1,73 м²), інтерстиціальний нефрит. Індекс альбумін/уромодулін сечі на час першого візиту до клініки становив 6,02. Індекс коморбідності - 1. Через 1 рік спостереження рШКФ пацієнтки складала 61,2 мл/хв/1,73 м².

Приклад 2.

Хворий Р., 53 роки. Діагноз: ХХН III ст. (рШКФ 51,5 мл/хв/1,73 м²), подагрична нефропатія. Індекс альбумін/уромодулін сечі на час першого візиту до клініки становив 4,91. Індекс коморбідності - 3. Через 1 рік спостереження рШКФ пацієнта складала 52,2 мл/хв/1,73 м².

Таким чином, у разі значення індексу альбумін/уромодулін сечі більше 5,24 мкг/мл, можна прогнозувати швидке прогресування ХХН (зниження ШКФ >5,0 мл/хв/1,73 м²/рік). Спосіб є високоінформативним маркером швидкого прогресування ХХН (чутливість та специфічність способу становить >75 %), що дозволяє вчасно виявити високий ризик швидкого прогресування ХХН та вжити відповідні профілактичні заходи і, таким чином, уповільнити швидкість прогресування ХХН. Індекс коморбідності, як показали результати статистичної обробки і які були підтверджені наведеними прикладами, малоінформативний показник.

Джерела інформації:

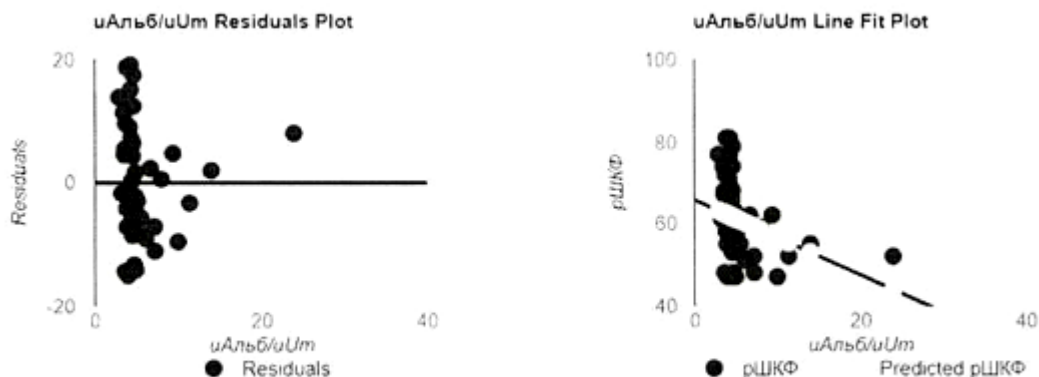
1. Denova LD, Ivanov DD. Evaluation of the index of resistance and excretion of uromodulin in patients with predialysis chronic kidney disease, taking into account the index of comorbidity. Ukr.J.Kidneys. 2023;2(12):26-41. doi: <http://doi.org/10.22141/2307-1257.12.2.2023.403> [In Ukrainian].

2. Патент № 20170115310A1 US, МПК G01N 33/6893, G01N 33/50, G06F 19/3431, G01N 33/70. Predicting rapid decline in renal function in diabetes/ Colhoun H., Looker H., McKeigue P., Columbo M., Dunger D., Dalton N., Brosnan M.J., Nogosеke E., Agakov F., Hess S., опубл. 27.04.2017.

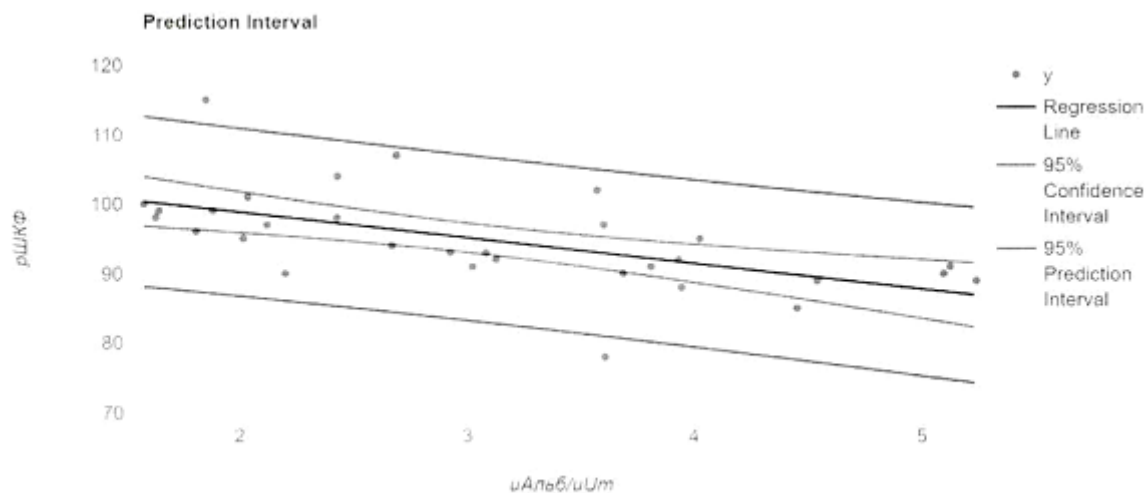
3. Патент № 124884 UA, МПК G01N 33/50. Спосіб оцінки прогресування хронічної хвороби нирок у пацієнтів з I-III стадією ХХН/ Савицька Л.М., опубл. 25.04.2018.

4. Патент № 146363 UA, МПК A61B 10/00, A61P 13/12, G01N 33/48. Спосіб ранньої діагностики швидкого прогресування хронічної хвороби нирок у хворих на первинний гломерулонефрит/ Степанова Н.М., Снісар Л.М., Лебідь Л.О., Колесник М.О., опубл. 17.02.2021.

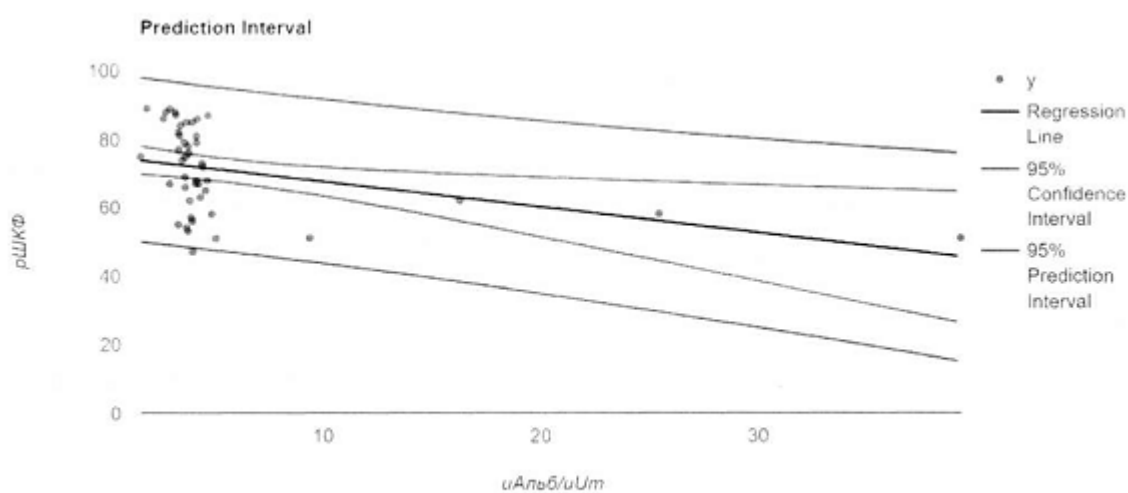
5. Denova LD. Uromodulin as a potential candidate marker for predicting the course of CKD. Ukr.J.Kidneys. 2021;4(10):71-77. doi: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.4.2021.247898> [In Ukrainian].



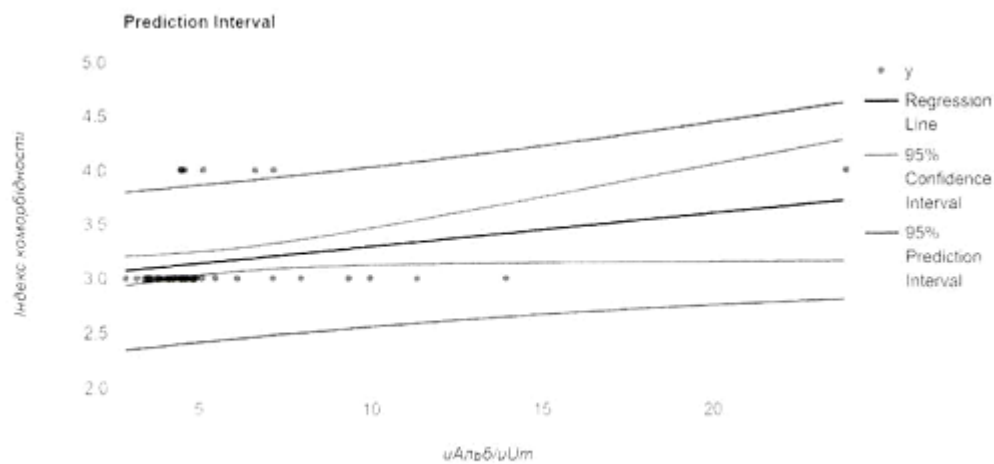
Фіг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

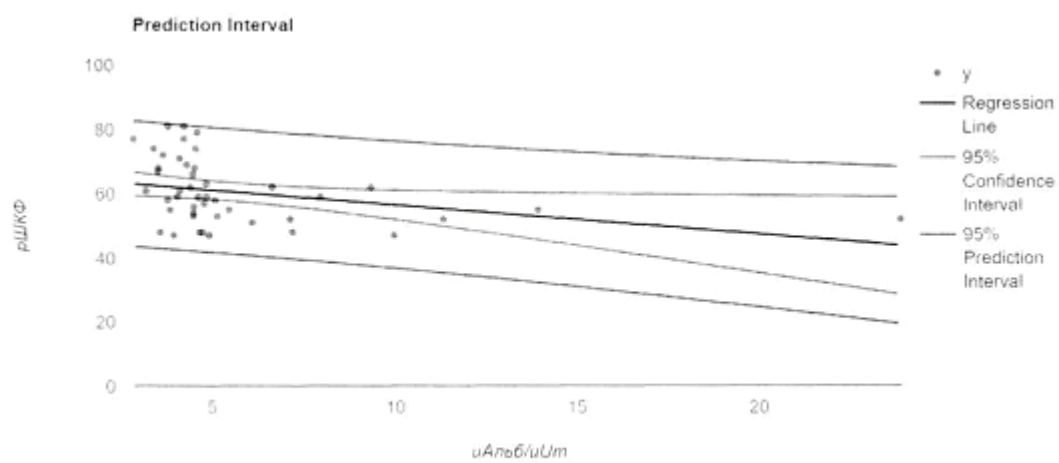


Fig. 5