



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **70933** (13) **U**
(51) МПК
G01N 33/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2011 15573</p> <p>(22) Дата подання заявки: 29.12.2011</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.06.2012</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.06.2012, Бюл.№ 12</p>	<p>(72) Винахідник(и): Дудник Вероніка Михайлівна (UA), Звенігородська Ганна Юріївна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна (UA)</p>
--	--

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ

(57) Реферат:

Спосіб оцінки клінічного перебігу хронічного гломерулонефриту передбачає проведення комплексного клініко-біохімічного дослідження дітей, хворих на хронічний гломерулонефрит. Визначають традиційні показники, алельний поліморфізм генів і оцінюють перебіг гломерулонефриту та ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

UA 70933 U

Корисна модель належить до медицини та може бути використана у практиці дитячих нефрологів з метою оцінки клінічного перебігу та прогнозування тяжкості хронічного гломерулонефриту у дітей та визначення ранньої тактики у терапії хронічного гломерулонефриту.

5 Хронічний гломерулонефрит вважається одним із найбільш розповсюджених хронічних захворювань нирок, що характеризується прогресуючим перебігом з формуванням ниркової недостатності та ранньою інвалідизацією пацієнтів [Agnes B. Fogo Mechanisms of progression of chronic kidney disease // *Pediatr Nephrol.* - 2007. - № 22. - P. 2011-2022.]. Як причина розвитку хронічної ниркової недостатності, дане захворювання займає 2-3 місце після вроджених аномалій нирок у дітей. Середній показник захворюваності на ХГ в Україні становить 6,08 на 1000 дітей [Іванов Д.Д. Хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность у детей. // *Здоров'я України.* - 2006. - № 19/1. - с. 3-5].

10 Враховуючи значну розповсюдженість та прогресування хронічного захворювання нирок (ХЗН) у дітей, у практичній діяльності лікарів дитячих нефрологів велике значення має не лише розробка сучасних лікувальних методик, але й, в першу чергу, визначення ефективних способів профілактики даного захворювання.

Відомі способи оцінки перебігу хронічного гломерулонефриту у дітей передбачають визначення клінічних особливостей, активності процесу, наявності ускладнень в дебюті захворювання, відповіді на стартову патогенетичну терапію, оцінці факторів ризику (гіпертензії, персистоючої протеїнурії, анемії, обтяженого спадкового анамнезу) [Наказ МОЗ України № 436 від 31.08.2004 р. «Протокол лікування дітей з гострим та хронічним гломерулонефритом»]. Проте цей спосіб не враховує генетично детермінованих факторів у розвитку хронічного гломерулонефриту у дітей [Douglas M. Silverstein Inflammation in chronic kidney disease: role in progression of renal and cardiovascular disease. // *Pediatr Nephrol.* - 2009. - № 24. - P. 1445-1452].

25 Актуальним на сьогодні напрямком є пошук конституційних, генетично детермінованих факторів ризику прогресування ХЗН на індивідуальному рівні.

Останнім часом пильну увагу науковців привернуто до ролі цитокінів (прозапальним, перш за все IL-1 β та протизапальним - цитокіну IL-10) у розвитку, прогресуванні хронічного гломерулонефриту [Yuka Ikeuchi, Yasuko Kobayashi, Hirokazu Arakawa, Michiko Suzuki, Kazushi Tamra Polymorphism in interleukin-4-related genes in patients with minimal change nephritic syndrome. // *Pediatr Nephrol.* - 2009. - № 24. - P. 489-495].

30 Гени, які кодують IL-1 β , локалізовані на хромосомі 2q 13-21. Серед алельного поліморфізму IL-1 β найбільш вивченими є зміни в позиціях -511, -31, +3953. Аналіз транскрипційної активності показав, що в позиції -511 цитозин замінюється на тимін (C \rightarrow T), а в позиції -31 тимін замінюється на цитозин (T \rightarrow C). Існують дослідження про зв'язок поліморфізму в позиції -511 C \rightarrow T із прогресивним та більш важким перебігом нефропатії. Доведено, що поліморфні варіанти гену IL-1 β є високопродукуючими. У осіб, гомо- чи гетерозиготних по високопродукуючому алелю IL-1 β , продукується відповідно в 4 або 2 рази більше даного цитокіну, ніж у осіб гомозиготних по немутантному алелю цього гена. Також доведено, що поліморфізм гену IL-1 β має тісний зв'язок з такими наслідками, як гіпертензія, атеросклероз, кардіоваскулярні ускладнення, прогресування нефропатій [Craig Wong, Peter Kanetsky, Dominic Raj Genetic polymorphisms of the RAS-cytokine pathway and chronic kidney disease. // *Pediatr Nephrol.* - 2008. - № 23. - P. 1037-1051].

40 Гени, які кодують IL-10, локалізовані на хромосомі 1q 31-32. Серед поліморфізму гена найбільш вивченими є -592 C \rightarrow A, -819 C \rightarrow T та -1082 G \rightarrow A. За літературними даними, зміни -1082 G \rightarrow A асоціюються із смертністю від серцево-судинних ускладнень у хворих із термінальною стадією ХНН. В ряді досліджень, встановлено, що генотип A/A при алельному поліморфізмі -1082 G \rightarrow A призводить до зниженої продукції IL-10 та підвищення рівнів кардіоваскулярної захворюваності.

50 Проте дослідження алельного поліморфізму генів IL-1 β та IL-10 при різних варіантах перебігу хронічного гломерулонефриту у дітей до теперішнього часу в Україні не проводилось.

В основу корисної моделі «Спосіб оцінки клінічного перебігу хронічного гломерулонефриту» поставлена задача дослідити алельний поліморфізм генів IL-1 β та IL-10 при різних варіантах перебігу хронічного гломерулонефриту в сироватці крові дітей та їх залежність від перебігу захворювання, тим самим покращити діагностику, що поглиблено та комплексно не використовувалось в дитячій нефрології.

Поставлена задача вирішується способом, який полягає в тому, що проводять комплексне клініко-біохімічне дослідження дітей, хворих на хронічний гломерулонефрит, в якому окрім традиційних показників, визначають алельний поліморфізм генів IL-1 β та IL-10.

60

Спосіб здійснюється таким чином: для генотипування використовують зразки ДНК, виділених із цільної венозної крові. Генотипування варіантів генів, які несуть на собі точкові заміни нуклеотидів IL-1 β (-511) та IL-10 (-1082) в промоторних ділянках, визначають методом ПЦР-ПДРФ (полімеразна ланцюгова реакція та поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів).

Проведені нами дослідження свідчать про те, що існує взаємозв'язок між алельним поліморфізмом генів IL-1 β та IL-10 та різними варіантами перебігу хронічного гломерулонефрит у дітей. Слід зазначити, що у більшості хворих на хронічний гломерулонефрит із торпідним перебігом був виявлений СТ генотип поліморфної ділянки гену IL-1 β (-511), тоді як, генотип СС зустрічався переважно у дітей із частковою клініко-лабораторною ремісією. Згідно з отриманими результатами, в досліджуваній популяції для поліморфізму SNP -1082 гена IL-10 виявлено переважання генотипу GA. Генотипи GG та AA зустрічалися значно рідше у обстежених дітей, хворих на хронічний гломерулонефрит. Наявність генотипу AA поліморфної ділянки гена IL-10 (-1082 G \rightarrow A) пов'язана із зменшенням продукції даного цитокіну та зростанням серцево-судинних ускладнень.

Клінічний приклад застосування корисної моделі Хвора П., 13 років, протягом 7 років перебуває під спостереженням у дитячого нефролога з приводу хронічного гломерулонефриту, гематуричної форми, торпідного перебігу, стійкого сечового синдрому, без порушення функції нирок. Незважаючи на призначення ренопротекторної терапії протягом всього часу лікування у дитини спостерігається поступове прогресування хвороби, утримується стійкий сечовий синдром у вигляді помірної еритроцитурії та незначної протеїнурії, ШКФ - 103 мл/хв., що достовірно знижена у порівнянні із групою контролю. Відмічається рецидивування захворювання, погіршення лабораторних показників - макрогематурія та поява екстрауренальних проявів на фоні ГРВІ близько 1 разу на рік. При визначенні алельного поліморфізму IL-1 β (-511) виявлено С/Т генотип, який асоціюється із прогресуючим перебігом нефропатії, та IL-10 (-1082) G/A.

Запропонований метод визначення поліморфізму генів інтерлейкінів IL-1 β (-511) та IL-10 (-1082) може використовуватись при оцінці клінічного перебігу захворювання та у прогнозуванні гломерулонефриту у дітей.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб оцінки клінічного перебігу хронічного гломерулонефриту, що передбачає проведення комплексного клініко-біохімічного дослідження дітей, хворих на хронічний гломерулонефрит, який **відрізняється** тим, що окрім традиційних показників, визначають алельний поліморфізм генів IL-1 β (-511) та IL-10 (-1082) і при виявленні алельного поліморфізму IL-1 β (-511) С/Т генотипу оцінюють як прогресуючий, торпідний перебіг гломерулонефриту, а при наявності генотипу AA поліморфної ділянки гена IL-10 (-1082 G \rightarrow A) оцінюють високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

Комп'ютерна верстка Д. Шеврун

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