



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 163895

(13) U

(51) МПК

G01N 33/48 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2025 04518**

(22) Дата подання заявки: **16.09.2025**

(24) Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: **13.08.2026**

(46) Публікація відомостей
про державну
реєстрацію: **12.08.2026, Бюл.№ 32**

(72) Винахідник(и):

**Денова Лідія Данилівна (UA),
Кушніренко Стелла Вікторівна (UA)**

(73) Володілець (володільці):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ІМЕНІ П.Л.
ШУПИКА,
вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112 (UA)**

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ РИЗИКУ ШВИДКОГО ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК НА ОСНОВІ КОМПЛЕКСНОЇ ОЦІНКИ УРОМОДУЛІНОВОГО ПРОФІЛЮ

(57) Реферат:

Спосіб оцінки ризику швидкого прогресування хронічної хвороби нирок на основі комплексної оцінки уромодулінового профілю включає визначення концентрації сироваткового уромодуліну, сечового уромодуліну, уромодуліну добової сечі, сироваткового креатиніну, сечового креатиніну, сироваткової сечовини, сечової кислоти крові, альбуміну сечі та додатково розраховують такі індекси, як фракційну екскрецію уромодуліну та фракційну секрецію уромодуліну. Спосіб базується на комплексному використанні кількох похідних уромодулінових індексів (FeUmod, FsUmod, sUmod/sCrea, sUmod/sUrea, sUmod/BUN, sUmod/sUrAc, uAlb/uUmod, uUmod/uCrea, uUmod/eGFR, uUmod/sUmod, AuUmod24) із визначеними пороговими значеннями, підтвердженими ROC-аналізом та багатофакторними моделями. Це забезпечує вищу чутливість і специфічність, дає можливість стратифікувати пацієнтів за фенотипами, формувати персоналізований прогноз перебігу ХХН та використовувати результати у цифрових клінічних інструментах.

UA 163895 U

UA 163895 U

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

ХХН є глобальною медико-соціальною та економічною проблемою, яка діагностується у 10-16 % дорослого населення світу (12 % в Україні) [1]. Сучасні методики оцінки ризику швидкого прогресування ХХН є складними, дороговартісними і потребують спеціального обладнання та високої кваліфікації персоналу.

Відомий Патент України № 155375 UA [1] передбачає визначення лише одного індексу $uAlb/uUmod$, що дозволяє оцінити ризик швидкого прогресування ХХН у пацієнтів із додіалізною ХХН. Недоліком такого підходу є обмеженість діагностики: методика не враховує різні механізми прогресування хвороби (тубулярна дисфункція, метаболічні порушення, інтеграційні зсуви), не забезпечує належної точності та персоналізації прогнозу, а також не інтегрується у сучасні цифрові системи.

Як найближчий аналог вибрано метод ранньої діагностики швидкого прогресування хронічної хвороби нирок у пацієнтів з первинним гломерулонефритом (Патент України № 146363 UA) [2]. У цьому способі використовуються лабораторно-клінічні показники, зокрема розрахункова швидкість клубочкової фільтрації та рівень сечової кислоти в сироватці крові, які визначаються під час першого візиту пацієнта. На основі отриманих результатів роблять висновок щодо ризику прогресування ХХН у цієї категорії хворих.

Недоліком зазначеного аналогу є те, що підвищення концентрації сечової кислоти у крові не є специфічним маркером ниркової дисфункції, оскільки може бути зумовлене різними метаболічними або системними порушеннями. Крім того, застосування такого методу обмежене лише пацієнтами з первинним гломерулонефритом і не поширюється на інші етіологічні варіанти ХХН.

Запропонований нами спосіб відрізняється тим, що базується на комплексному використанні кількох похідних уромодулінових індексів ($FeUmod$, $FsUmod$, $sUmod/sCrea$, $sUmod/sUrea$, $sUmod/BUN$, $sUmod/sUrAc$, $uAlb/uUmod$, $uUmod/uCrea$, $uUmod/eGFR$, $uUmod/sUmod$, $AuUmod24$) із визначеними пороговими значеннями, підтвердженими ROC-аналізом та багатофакторними моделями. Це забезпечує вищу чутливість і специфічність, дає можливість стратифікувати пацієнтів за фенотипами, формувати персоналізований прогноз перебігу ХХН та використовувати результати у цифрових клінічних інструментах. Таким чином, наш спосіб має суттєві переваги у точності, багатовимірності та практичній застосовності порівняно з відомим аналогом.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити більш ефективний, простий і доступний для пацієнтів із додіалізною стадією ХХН спосіб оцінки ризику швидкого прогресування ХХН шляхом здійснення комплексної оцінки уромодулінового профілю.

Спосіб дозволяє завчасно діагностувати швидке прогресування ХХН на ранніх стадіях без ризику для здоров'я пацієнтів, є доступним, економічно доцільним і не потребує інвазійного втручання.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб оцінки ризику швидкого прогресування хронічної хвороби нирок на основі комплексної оцінки уромодулінового профілю, що включає визначення концентрації сироваткового уромодуліну, сечового уромодуліну, сироваткового креатиніну, сечового креатиніну, сироваткової сечовини, сечової кислоти крові, та додатково розраховують такі індекси, як фракційну екскрецію уромодуліну та фракційну секрецію уромодуліну за формулами:

$$FeUmod = (((uUmod \div uCrea) \div (sUmod + sCrea)) \div eGFR) \times 100, (1)$$

де

$FeUmod$ - фракційна екскреція уромодуліну,

$uUmod$ - сечовий уромодулін,

$uCrea$ - сечовий креатинін, $sUmod$ - сироватковий уромодулін,

$sCrea$ - сироваткова сечовина, $eGFR$ - розрахункова швидкість клубочкової фільтрації;

$$(FsUmod) = (sUmod \times sCrea) \div (uUmod \times uCrea) \times 100, (2)$$

де

$FsUmod$ - фракційна секреція уромодуліну,

$sUmod$ - сироватковий уромодулін,

$sCrea$ - сироватковий креатинін,

$uUmod$ - сечовий уромодулін,

$uCrea$ - сечовий креатинін, та визначають похідні показники:

$$\text{індекс } sUmod/sCrea = sUmod \div sCrea;$$

$$\text{індекс } sUmod/sUrea = sUmod \div sUrea;$$

індекс $sUmod/BUN = sUmod \div BUN$;
 індекс $sUmod/sUrAc = sUmod \div sUrAc$;
 індекс $uAlb/uUmod = uAlb \div uUmod$;
 індекс $uUmod/uCrea = uUmod \div uCrea$;
 5 індекс $uUmod/sUmod = uUmod \div sUmod$;
 індекс $uUmod/eGFR = uUmod \div eGFR$, де:

uUmod - сечовий уромодулін, sUmod - сироватковий уромодулін, sCrea - сироватковий креатинін, sUrea - сечовина крові, BUN - азот сечовини крові, sUrAc - сечова кислота крові, uAlb - альбумін сечі, uCrea - креатинін сечі, eGFR - розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, далі здійснюють оцінку ризику швидкого прогресування хронічної хвороби нирок: FeUmod <10 % вказує на зниження тубулярної функції нефронів нирок, FsUmod <6,4 % є діагностичним маркером ХХН, sUmod/sCrea < 0,005 - маркер зниженого ендогенного синтезу уромодуліну, sUmod/sUrea < 0,0049 вказує на порушення нефрональної інтеграції, sUmod/BUN < 0,0175 - неспецифічний маркер погіршення функції нирок, sUmod/sUrAc < 0,101 - маркер порушеного метаболізму у поєднанні з ХХН, показник індексу uAlb/uUmod > 0,94 визначає групу високого ризику швидкого прогресування хронічної хвороби нирок.

До даного рішення автори дійшли, провівши дослідження. Було обстежено 123 пацієнти: серед яких 91 пацієнт з додіалізною ХХН, середній вік яких становив $47,66 \pm 11,39$ року (тридцять (32,97 %) чоловіків та 61 (67,03 %) жінка), які були розподілені на дві групи, що були репрезентативними за віковим та тендерним складом: 1-а група (n=30) - пацієнти з ХХН 1-3 ст., 2-а група (n=30) - пацієнти з ХХН 1-3 ст., 3 група (n=30) - пацієнти з ХХН 1-3 ст. і контрольна група.

В групу контролю входили 32 пацієнти у віці від 22 до 45 років без факторів ризику ХХН і без ознак пошкодження нирок.

Критеріями включення в дослідження були: вік пацієнтів: від 18 до 64 років; для основних груп: наявність встановленого діагнозу ХХН 1-3 стадії згідно з KDIGO (2012); для контрольної групи: відсутність ХХН і ознак гострого пошкодження нирок; стабільний клінічний стан щонайменше 4 тижні до включення в дослідження; наявність інформованої згоди; здатність до адекватної співпраці з дослідником.

Критеріями невиключення: ХХН 4 або 5 стадії; вік <18 або >65 років; вагітність і лактація; гострі інфекційні, запальні або онкологічні захворювання; наявність сенсibiliзації або непереносимості до глутатіону або убіхінону; участь в інших клінічних дослідженнях протягом останніх 3 місяців; важкі захворювання печінки та інших органів і систем.

Діагноз ХХН встановлювали згідно з рекомендаціями Національного нефрологічного фонду (NKF-K/DOQI) США, критеріїв KDIGO 2012 року та з урахуванням положень наказу МОЗ України № 514/41 від 11.07.2012 року, який регламентує облік пацієнтів із ХХН та містить класифікацію стадій захворювання.

Спосіб здійснюють наступним чином.

Визначають рівні сироваткового уромодуліну, сечового уромодуліну, уромодуліну добової сечі, сироваткового креатиніну, сечового креатиніну, сироваткової сечовини, сечової кислоти крові, альбуміну сечі та додатково розраховують такі індекси, як фракційну екскрецію уромодуліну та фракційну секрецію уромодуліну та розраховують похідні індекси sUmod/sCrea, sUmod/sUrea, sUmod/BUN та sUmod/sUrAc, uAlb/uUmod, uUmod/uCrea, uUmod/sUmod, uUmod/eGFR, де uUmod - сечовий уромодулін, sUmod - сироватковий уромодулін, sCrea - сироватковий креатинін, sUrea - сечовина крові, BUN - азот сечовини крові, який розраховувався за рівнем sUrea, sUrAc - сечова кислота крові, uAlb - альбумін сечі, uCrea - креатинін сечі, eGFR - розрахункова швидкість клубочкової фільтрації. Наступним етапом є інтерпретація результату та оцінка ризику швидкого прогресування хронічної хвороби нирок за сумою набраних балів. При FeUmod <10 % вказує на зниження тубулярної функції нефронів нирок, FsUmod <6,4 % є діагностичним маркером ХХН, sUmod/sCrea < 0,005 - маркер зниженого ендогенного синтезу уромодуліну, sUmod/sUrea < 0,0049 - вказує на порушення нефрональної інтеграції, sUmod/BUN < 0,0175 - неспецифічний маркер погіршення функції нирок, sUmod/sUrAc < 0,101 - маркер порушеного метаболізму у поєднанні з ХХН, показник індексу uAlb/uUmod > 0,94 - визначає групу високого ризику швидкого прогресування хронічної хвороби нирок (зниження eGFR більше 5 мл/хв/1,73 м²/рік [3]).

Формули індексів та клінічне значення:

- $FeUmod (\%) = (((uUmod / uCrea) / (sUmod / sCrea)) / eGFR) \times 100$

Відображає здатність тубулярного апарату до виділення уромодуліну; <10 % свідчить про зниження тубулярної функції нефронів нирок.

- $FsUmod = (sUmod \times sCrea) / (uUmod \times uCrea) \times 100$

- Індикатор секреторної функції нефрону; значення <6,4 % є діагностичним маркером ХХН.
- sUmod/sCrea < 0,005 - маркер зниженого ендогенного синтезу уромодуліну.
 - sUmod/sUrea < 0,0049 - вказує на порушення нефрональної інтеграції.
 - sUmod/BUN < 0,0175 - неспецифічний показник погіршення функції нирок.
 - 5 - sUmod/sUrAc < 0,101 - маркер порушеного метаболізму у поєднанні з ХХН.
 - uAlb/uUmod > 0,94 показник високого ризику швидкого прогресування ХХН.
 - uUmod/uCrea < 0,35 індикатор тубуло-інтерстиціальної дисфункції, зниження екскреторної здатності нефронів.
 - uUmod/sUmod < 0,44 - маркер порушення співвідношення між канальцевою секрецією та системним рівнем уромодуліну, свідчить про дисбаланс нефрональної продукції.
 - 10 - uUmod/eGFR < 0,0044 - незалежний предиктор прогресування ХХН, що інтегрує канальцеву функцію з клубочковою фільтрацією.
 - AuUmod24 >1,16 зміна рівня уромодуліну добової сечі за 6 місяців. Див. табл. 1, 2, фіг. 1-4.

Таблиця 1

Діагностичні характеристики уромодулінових індексів для прогнозування швидкого прогресування ХХН

№	Показник	Поріг	Сенситивність	Специфічність	Точність
1	2	3	4	5	6
1	sUmod/sCrea	0,006	0,95	0,11	0,81
2	uAlb/uUmod	1,76	0,38	0,86	0,75
3	sUmod/sUrea	0,00013	0,81	0,69	0,71
4	sUmod/BUN	0,00026	0,95	0,6	0,68
5	sUmod/sUrAc	0,00098	0,57	0,59	0,58
6	FeUmod	<10 %	0,72	0,7	0,71
7	FsUmod	<6,4 %	0,75	0,73	0,74
8	Umod/eGFR	0,0044	0,78	0,74	0,76
9	AuUmod24*	>1,16	0,7	0,72	0,71

Примітка. * зміна рівня уромодуліну добової сечі за 6 місяців

15

Таблиця 2

Діагностичні характеристики уромодулінових індексів для прогнозування швидкого прогресування ХХН

№	Показник	Поріг	p-значення
1	2	3	4
1	sUmod/sCrea	0,006	5,83e-08
2	uAlb/uUmod	1,76	0,037
3	FeUmod	<10 %	0,004
4	FsUmod	<6,4 %	0,002
5	uUmod/eGFR	0,0044	0,0005
6	AuUmod24*	>1,16	0,0011

Примітка. * зміна рівня уромодуліну добової сечі за 6 місяців. Спосіб підтверджують наступні приклади:

- Приклад 1. Хвора Ф., 42 роки, з діагнозом ХХН III ст. (eGFR 45 мл/хв/1,73 м²). При першому обстеженні визначено показники: sUmod-40 нг/мл, uUmod-25 мг/л, sCrea-95 мкмоль/л, uCrea-8 ммоль/л, sUrea-7,0 ммоль/л, sUrAc-420 мкмоль/л. Розраховано нові аналітичні індекси: FeUmod=8,9 %, FsUmod=0,045, sUmod/sCrea=0,00042, sUmod/sUrea=0,0057, sUmod/BUN=0,00204, sUmod/sUrAc=0,095. Через рік спостереження eGFR знизилась до 38 мл/хв/1,73 м², що підтвердило швидке прогресування ХХН.
- 20

Приклад 2. Хворий М., 50 років, з діагнозом ХХН III ст. (eGFR 55 мл/хв/1,73 м²). При першому обстеженні визначено показники: sUmod-50 нг/мл, uUmod - 30 мг/л, sCrea-88 мкмоль/л, uCrea-10 ммоль/л, sUrea-6,5 ммоль/л, sUrAc 350 мкмоль/л. Розраховано нові аналітичні індекси: FeUmod=12,0 %, FsUmod=0,082, sUmod/sCrea=0,00057, sUmod/sUrea=0,00769, sUmod/BUN=0,00275, sUmod/sUrAc=0,143. Через рік спостереження eGFR залишилась практично без змін (54 мл/хв/1,73 м²), що свідчить про відсутність швидкого прогресування ХХН.

Як ми бачимо використання цього способу дозволяє точно ідентифікувати пацієнтів з високим ризиком швидкого прогресування ХХН, що сприяє своєчасному призначенню терапії та уповільненню темпів прогресування захворювання. Чутливість та специфічність способу становить понад 70 %, спосіб є простим у виконанні, доступним для широкого клінічного застосування та не потребує додаткового обладнання або спеціальних складних процедур.

Джерела інформації:

1. Спосіб оцінки ризику швидкого прогресування хронічної хвороби нирок у пацієнтів з додіалізною хронічною хворобою нирок: патент 155375 на корисну модель Україна, № у 2023 04234/Л. Д. Денова, Д. Д. Іванов; заявл. 07.09.2023; опубл. 21.02.2024. Бюл. № 8/2024.

2. Патент № 146363 UA, МПК А61В 10/00, А61Р 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.

3. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl (2011). 2013;3(1):1-150. doi:10.1038/kisup.2012.73.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб оцінки ризику швидкого прогресування хронічної хвороби нирок на основі комплексної оцінки уромодулінового профілю, що включає визначення концентрації сироваткового уромодуліну, сечового уромодуліну, уромодуліну добової сечі, сироваткового креатиніну, сечового креатиніну, сироваткової сечовини, сечової кислоти крові, альбуміну сечі та додатково розраховують такі індекси, як фракційну екскрецію уромодуліну та фракційну секрецію уромодуліну, за формулами:

$$FeUmod = (((uUmod \div uCrea) \div (sUmod \div sCrea)) \div eGFR) \times 100, (1)$$

де

FeUmod - фракційна екскреція уромодуліну, uUmod - сечовий уромодулін, uCrea - сечовий креатинін, sUmod - сироватковий уромодулін, sCrea - сироваткова сечовина, eGFR - розрахункова швидкість клубочкової фільтрації;

$$(FsUmod) = (sUmod \times sCrea) \div (uUmod \times uCrea) \times 100, (2)$$

де

FsUmod - фракційна секреція уромодуліну,

sUmod - сироватковий уромодулін,

sCrea - сироватковий креатинін,

uUmod - сечовий уромодулін,

uCrea - сечовий креатинін,

та визначають похідні показники:

індекс $sUmod/sCrea = sUmod \div sCrea$;

індекс $sUmod/sUrea = sUmod \div sUrea$;

індекс $sUmod/BUN = sUmod \div BUN$;

індекс $sUmod/sUrAc = sUmod \div sUrAc$;

індекс $uAlb/uUmod = uAlb \div uUmod$;

індекс $uUmod/uCrea = uUmod \div uCrea$;

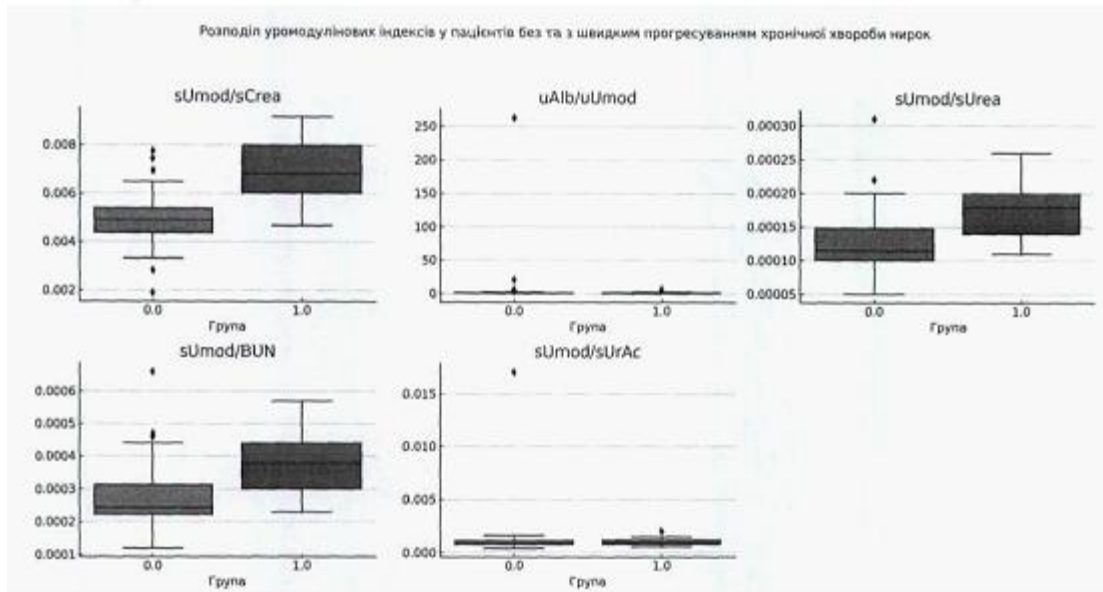
індекс $uUmod/sUmod = uUmod \div sUmod$;

індекс $uUmod/eGFR = uUmod \div eGFR$, де:

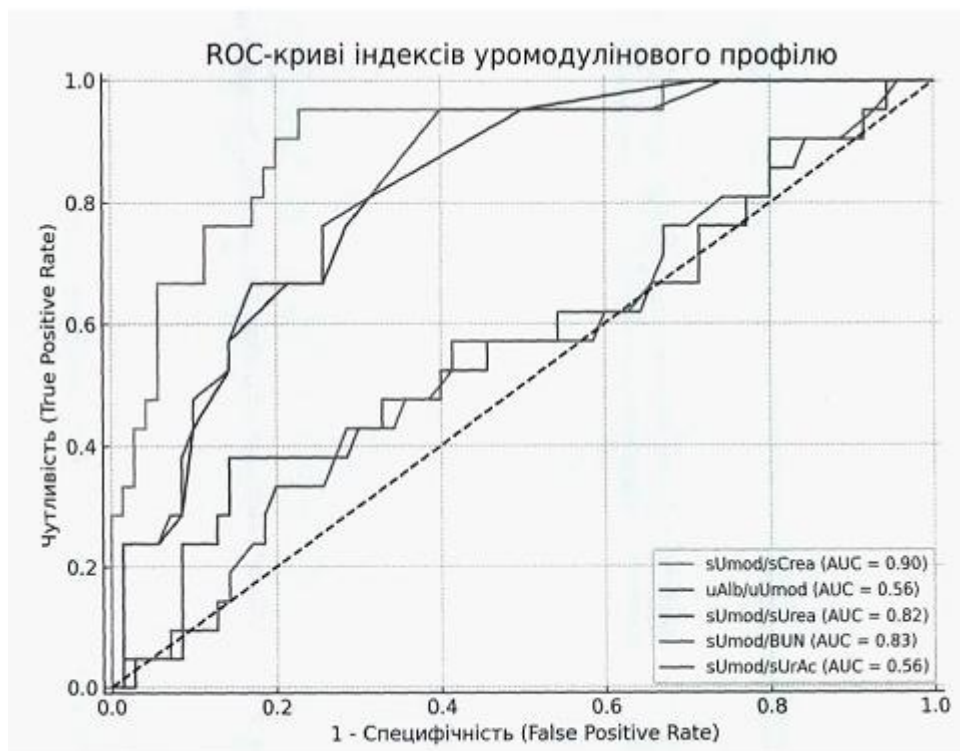
uUmod - сечовий уромодулін, sUmod - сироватковий уромодулін, sCrea - сироватковий креатинін, sUrea - сечовина крові, BUN - азот сечовини крові, sUrAc - сечова кислота крові, uAlb - альбумін сечі, uCrea - креатинін сечі, eGFR - розрахункова швидкість клубочкової фільтрації,

далі здійснюють оцінку ризику швидкого прогресування хронічної хвороби нирок: FeUmod <10 % вказує на зниження тубулярної функції нефронів нирок, FsUmod <6,4 % є діагностичним маркером ХХН, sUmod/sCrea <0,005 - маркер зниженого ендогенного синтезу уромодуліну, sUmod/sUrea <0,0049 вказує на порушення нефрональної інтеграції, sUmod/BUN <0,0175 - неспецифічний маркер погіршення функції нирок, sUmod/sUrAc <0,101 - маркер порушеного

метаболізму у поєднанні з ХХН, показник індексу $uAlb/uUmod > 0,94$ визначає групу високого ризику швидкого прогресування хронічної хвороби нирок.



Фіг. 1



Фіг. 2

