



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **95447** (13) **U**  
(51) МПК (2014.01)  
**A61B 5/00**

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2014 07299</b>	(72) Винахідник(и): <b>Бажора Юрій Іванович (UA), Чеснокова Марина Михайлівна (UA), Сметюк Олена Олексіївна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>01.07.2014</b>	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.12.2014</b>	(73) Власник(и): <b>ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пров. Валіховський, 2, м. Одеса, 65082 (UA)</b>
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.12.2014, Бюл.№ 24</b>	

## (54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ НЕФРОТОКСИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ТЕРАПІЇ

### (57) Реферат:

Спосіб прогнозування нефротоксичних ускладнень протитуберкульозної терапії, який включає біохімічні дослідження сечі, причому додатково на початку лікування протитуберкульозними препаратами виконують молекулярно-генетичне дослідження поліморфних варіантів генів біотрансформації ксенобіотиків NAT2 та GSTT1, одночасно визначають рівень мікроальбумінурії з повторенням цього дослідження кожного місяця протягом основного етапу протитуберкульозної терапії і за наявності алелів NAT2\*5, NAT2\*6, NAT2\*7 та GSTT1 і підвищенні рівня мікроальбумінурії у порівнянні з нормою прогнозують можливості нефротоксичних ускладнень протитуберкульозної терапії.

**UA 95447 U**



Корисна модель належить до медицини, а саме фтизіопульмонології, і може бути застосована для прогнозування нефротоксичних ускладнень протитуберкульозної терапії.

На тлі таких ускладнень хіміотерапії туберкульозу як медикаментозний токсичний гепатит, токсичне ураження інших систем органів, а саме нирок, відходить на другий план у вирішенні проблем профілактики виникнення токсичних змін. Найбільш вірогідним патогенетичним механізмом нефротоксичного ефекту протитуберкульозних препаратів є негативний вплив як на кров'яні судини, так і на канальцевий епітелій нефрона. Тривалий курс терапії антибіотиками може призвести навіть до гострої ниркової недостатності. Але, зважаючи на великий нирковий резерв, доки залишається до 30-40 % нефронів, ці порушення ниркової тканини можуть не проявлятися клінічно (1). Тому багато досліджень направлені саме на удосконалення діагностики токсичних уражень на тлі протитуберкульозної терапії на етапі доклінічних проявів патологічних змін нирок.

Найбільш близьким до запропонованого технічного рішення є уніфікований Протокол медичної допомоги хворим на туберкульоз, в якому хворим на туберкульоз легенів для виявлення токсичних проявів протитуберкульозних препаратів призначають загальний аналіз сечі (2).

Недоліком такого підходу до прогнозування нефротоксичних ускладнень є те, що хворим призначається лише загальний аналіз сечі, при цьому із додаткових методів діагностики ниркової функції рекомендується тільки визначення швидкості клубочкової фільтрації для пацієнтів з нирковою недостатністю на початку лікування та щомісячно протягом прийому ін'єкційних препаратів.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалення способу прогнозування нефротоксичних ускладнень протитуберкульозної терапії шляхом додаткового молекулярно-генетичного дослідження поліморфних варіантів гена NAT2 з одночасним визначенням рівня мікроальбумінурії на етапі звернення до протитуберкульозного закладу, що дозволить з високим ступенем вірогідності передбачати можливість розвитку токсичних ускладнень функції нирок.

Поставлена задача вирішується тим, що, згідно з корисною моделлю, додатково на початку лікування протитуберкульозними препаратами виконують молекулярно-генетичне дослідження поліморфних варіантів генів біотрансформації ксенобіотиків NAT2 та GSTT1, одночасно визначають рівень мікроальбумінурії з повторенням цього дослідження кожного місяця протягом основного етапу протитуберкульозної терапії і за наявності алелів NAT2\*5, NAT2\*6, NAT2\*7 та GSTT1 і підвищенні рівня мікроальбумінурії у порівнянні з нормою прогнозують можливості нефротоксичних ускладнень протитуберкульозної терапії.

Спосіб виконується наступним чином

При зверненні хворого до протитуберкульозної лікарні на початку лікування протитуберкульозними препаратами виконують молекулярно-генетичне дослідження поліморфних варіантів генів біотрансформації ксенобіотиків NAT2 та GSTT1, одночасно визначають рівень мікроальбумінурії з повторенням цього дослідження кожного місяця протягом основного етапу протитуберкульозної терапії і за наявності алелів NAT2\*5, NAT2\*6, NAT2\*7 та GSTT1 і підвищенні рівня мікроальбумінурії у порівнянні з нормою прогнозують можливості нефротоксичних ускладнень протитуберкульозної терапії.

Проведене виділення геномної ДНК та молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму за NAT2 та лабораторне визначення рівню загального білка сечі і мікроальбумінурії виявили наступне. Якщо підвищений рівень загального білка сечі було виявлено лише у 48 % ( $p < 0,05$ ) хворих на туберкульоз легенів, то при додатковому визначенні рівня мікроальбумінурії цей показник був підвищений у 81 % хворих.

Відомий вплив поліморфізму за генами GST та NAT2 на наявність ускладнень у процесі лікування туберкульозу. Проведені дослідження показали, що гідразин, який утворюється внаслідок гідролізації ізоніазиду, має тенденцію до накопичення власне у хворих з GSTM1-null генотипом, та моноацетилгідразин, що накопичується у повільних ацетиляторів з наявністю алелів NAT2\*5 та NAT2\*6, можуть призвести до нефротоксичності (3). Незалежно від поліморфних варіантів гена NAT2 у всіх хворих на туберкульоз легенів спостерігалась наявність мікроальбумінурії через місяць та 3 місяці після початку лікування. Проте, через три місяці від початку лікування вміст альбумінів сечі у повільних ацетиляторів (гомозиготи за алелями NAT2\*5, NAT2\*6, NAT 2\*7) склав  $0,07 \text{ мг/л} \pm 0,016 \text{ мг/л}$  у порівнянні з  $0,009 \text{ мг/л} \pm 0,001 \text{ мг/л}$  у швидких ацетиляторів (NAT2\*4/\*4). Відсоткова частка хворих з наявністю загального білка в сечі достовірно зросла від 40 % на початку лікування до 70 % через три місяці після завершення лікування у хворих з алелями NAT2, які визначають повільне ацетилювання, але найбільш суттєво - у гомозигот NAT2\*5 ( $p < 0,05$ ), що може вказувати на більш серйозне ураження тканин

нирок токсичними похідними ізоніазиду. Серед усіх хворих, у яких визначається високий показник мікроальбумінурії ( $0,3 \pm 0,09$  мг/л) ще до початку лікування, переважають хворі з null-генотипом за геном GSTT1 (100 %)

Отже, наявність алелей NAT2\*5, NAT2\*6, NAT2\*7 та GSTT1 пов'язана з більш значним ураженням тканин нирок протитуберкульозними препаратами ( $p < 0,001$ ), а визначення поліморфізму NAT2 може бути використаним для прогнозування ризику ураження видільної системи хворих. Результати дослідження щодо рівня мікроальбумінурії показують, що доцільним є включення визначення цього показника до стандартного планового періодичного обстеження хворих на туберкульоз легенів для досимптоматичного виявлення порушень функції нирок.

За заявленим способом було досліджено ДНК 100 хворих на туберкульоз легенів з метою визначення поліморфізму за генами NAT2 та GSTT1 для формування груп ризику розвитку нефротоксичних ускладнень протитуберкульозної терапії.

Таким чином, у порівнянні з прототипом, запропоноване технічне рішення, за рахунок використання визначення поліморфізму NAT2 та GSTT1 для прогнозування ризику ураження видільної системи хворих, дозволяє з високим ступенем вірогідності своєчасно на доклінічному етапі прогнозувати токсичні ускладнення нирок в результаті протитуберкульозної терапії.

Джерела інформації:

1. Тареев Е.М., Ермоленко В.М. Хроническая почечная недостаточность //Клиническая нефрология /Под ред. Е.М. Тареева. - М: Медицина, 1983. - Т. 1. - С. 230-275.

2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги // Наказ Міністерства охорони здоров'я № 1091 від 21.12.2012.

3. Effects of N-acetyltransferase 2 (NAT2), CYP2E1 and Glutathione-S-transferase (GST) genotypes on the serum concentrations of isoniazid and metabolites in tuberculosis patients /K. Fukino, Y. Sasaki, S. Hirai [et al.] //J Toxicol Sci. - 2008. - V. 33, № 2. - P. 187-195.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування нефротоксичних ускладнень протитуберкульозної терапії, який включає біохімічні дослідження сечі, який **відрізняється** тим, що додатково на початку лікування протитуберкульозними препаратами виконують молекулярно-генетичне дослідження поліморфних варіантів генів біотрансформації ксенобіотиків NAT2 та GSTT1, одночасно визначають рівень мікроальбумінурії з повторенням цього дослідження кожного місяця протягом основного етапу протитуберкульозної терапії і за наявності алелей NAT2\*5, NAT2\*6, NAT2\*7 та GSTT1 і підвищенні рівня мікроальбумінурії у порівнянні з нормою прогнозують можливості нефротоксичних ускладнень протитуберкульозної терапії.

---

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

---

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