



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **97389** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
A61B 10/00

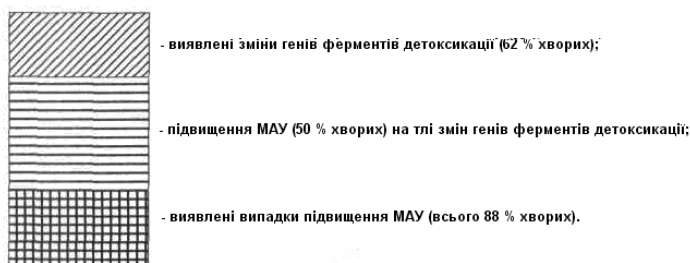
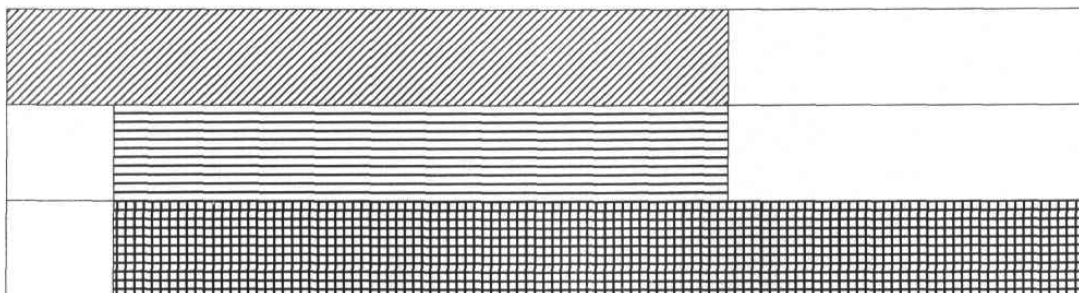
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2014 11063	(72) Винахідник(и):	Мацегора Ніна Анатоліївна (UA), Бессєда Ярослав Віталійович (UA)
(22) Дата подання заявки:	10.10.2014	(73) Власник(и):	ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пров. Валіховський, 2, м. Одеса, 65082 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	10.03.2015		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.03.2015, Бюл.№ 5		

(54) СПОСІБ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ПЕРВИННИХ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

(57) Реферат:

Спосіб ранньої діагностики первинних порушень функціонального стану нирок у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень шляхом загальнолабораторних досліджень білка в сечі. Крім цього, при відсутності білка в сечі хворого визначають рівень мікроальбумінурії (МАУ) за допомогою напівкількісного методу з використанням тест-смужки, наприклад мікроальбуфан, і при величині МАУ 20-79 мг/г виявляють низький рівень підвищеної МАУ, при 80-149 мг/л - середній рівень підвищеної МАУ, а при рівні 150-300 мг/л діагностують високий рівень підвищеної МАУ.



UA 97389 U

Корисна модель належить до медицини, а саме - фтизіатрії, і може бути застосована для ранньої діагностики функціональних порушень нирок, що виникають у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, та/або провокуються прийомом протитуберкульозних препаратів.

5 Згідно даних фахівців, порушення функціонального стану нирок при туберкульозі легенів реєструється у 17-24 % хворих, що є проявом специфічного туберкульозного інтоксикаційного синдрому (1, 3).

10 Призначення багатокомпонентного тривалого лікування з використанням протитуберкульозних препаратів також негативно впливає на видільну функцію нирок, що надалі призводить до нефропатії і змушує фтизіатрів знижувати дози та скасовувати препарати 1-го ряду, а це сприяє зниженню якості лікування вперше виявленого туберкульозу легенів і підвищує ризик розвитку хіміорезистентних форм туберкульозу (1).

15 Рання діагностика порушень видільної функції нирок дозволить не тільки вчасно їх виявити і попередити розвиток такого серйозного ускладнення як хронічна ниркова недостатність, але й дасть можливість провести повний тривалий адекватний курс протитуберкульозної терапії, що в кінцевому результаті, призведе до підвищення ефективності лікування вперше діагностованого туберкульозу (ВДТБ) легень, попередить розвиток резистентних форм.

20 Відомі способи діагностики функціональних порушень нирок: визначення діурезу, щільності сечі, білка, креатиніну і сечовини крові та ін. Однак, ці методи інформативні на стадії вже сформованої, клінічно вираженої патології нирок і не дозволяють виявити ранні ознаки порушень фільтраційної функції.

25 Найбільш близьким до заявленого є метод прогнозування зниженої толерантності нирок до токсичних речовин (у т.ч. до туберкульозної інтоксикації хіміопрепаратів, що застосовуються при лікуванні туберкульозу), який являє собою молекулярно-генетичне прогнозування з визначенням поліморфізму генів ферментів детоксикації (2).

Однак вказаний метод має наступні недоліки:

30 - У частини хворих на ВДТБ легень (до 20 %), що мають генетичну схильність до порушень функціонального стану нирок, не формуються вказані патологічні ознаки, що свідчить про недосконалість діагностично-прогностичного методу.

- Труднощі діагностики, які обумовлені використанням високовартісного лабораторного обладнання і матеріалів, що обмежує використання методу.

35 Як симптом поразки нирок при артеріальній гіпертензії розглядається мікроальбумінурія (МАУ), що виникає внаслідок кардіоваскулярної патології. У цьому випадку слід говорити про клубочкову гіперфільтрацію або про ендотеліальну дисфункцію, які виникають як прояви гіперактивності симпатичної нервової системи, так і гіперергічного запалення, що і призводить до підвищення внутрішньогломерулярного тиску і гіперфільтрації, збільшенню проникнення альбумінів у первинну сечу. При формуванні вторинної сечі реабсорбція альбумінів у каналцях нефронів має певний поріг і при його перевищенні альбуміни з'являються в сечі як результат збільшеної фракції, що профільтрувалася, на тлі обмеженої можливості реабсорбції. В

40 результаті в аналізі сечі спостерігається високий рівень альбумінів (3). У фтизіатрії даний маркер ендотеліальної дисфункції як показника раннього пошкодження функціонального стану нирок досі не застосовувався.

45 В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалення способу ранньої діагностики функціональних порушень нирок у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень шляхом напівкількісної експрес-оцінки ступеня МАУ, з використанням тест-смужки, наприклад мікроальбуфан, що дозволить своєчасно почати нефропротекторну терапію та провести адекватний повний курс протитуберкульозної терапії і покращити результати лікування вперше діагностованого туберкульозу легень.

50 Поставлена задача вирішується тим, що, згідно з корисною моделлю, що при відсутності білка в сечі хворого визначають рівень мікроальбумінурії (МАУ) за допомогою напівкількісного методу з використанням тест-смужки, наприклад мікроальбуфан, і при величині МАУ 20-79 мг/г виявляють низький рівень підвищеної МАУ, при 80-149 мг/л - середній рівень підвищеної МАУ, а при рівні 150-300 мг/л діагностують високий рівень підвищеної МАУ.

55 Для напівкількісної експрес-оцінки ступеня МАУ використовується тест-смужки, наприклад мікроальбуфан, діапазон чутливості якого коливається від 0,02-0,3 г/л. Тест для виміру альбуміну в сечі заснований на принципі зміни кольору кислотно-лужного індикатора під впливом білків.

Спосіб виконується наступним чином:

При надходженні в стаціонар у хворих на ВДТБ легень береться ранкова свіжа, добре перемішана (не центрифугрована) порція сечі без консервантів, зібрана в чистий посуд (краще в одноразовий). Не можна досліджувати сечу, що стояла більш 4 годин.

Береться з упаковки смужка мікроальбуміну. Не доторкаючись руками до реагентних зон смужки, її занурюють у досліджувану сечу на 1-2 секунди. Потім смужку слід промокнути, м'яко притискаючи її край до серветки для видалення надлишку сечі. Через 60 секунд проводиться оцінка, порівняння фарбування зон з кольоровою шкалою на етикетці. Відповідь реєструється відповідно до фарбування.

Для підвищення точності оцінки результату, коли кольорофарбовані зони перебувають на шкалі між двома граничними кольоровими зонами, можна розрахувати концентрацію, яка буде відповідати середньоарифметичному числу із двох концентрацій, що граничать (сусідні кольорові зони) на шкалі.

Нормальне значення мікроальбумінурії (МАУ) не перевищує 20-30 мг/л за добу. Вищою межею є значення МАУ 300 мг/л за добу. Далі збільшений рівень альбумінів розцінюється як клінічно визначена протеїнурія.

Визначення мікроальбумінурії напівкількісним методом дозволить виявити ранні ознаки порушення видільної функції нирок, призначити своєчасну терапію. Цей метод вельми доступний для клінічної медицини і може бути виконаний в умовах лабораторії будь-якого рівня акредитації.

Клінічні приклади конкретного виконання корисної моделі.

1. Хвора К., 36 років, історія хвороби № 529, діагноз: A15.0 ВДТБ (01.2014) обох легень (інфільтративний), деструкція - так (+), (фаза обсіменіння), наявність мікобактерії туберкульозу в мокроті при обстеженні методом мікроскопії (МБТ) - так (+), Резистентність МБТ - ні (-).

Клініко-лабораторні дослідження до початку лікування показали:

- загальний аналіз крові: ШОЕ - 19 мм за годину, Hb-121 г/л, Eг-4,97 Т/л, α - 4,7 Г/л. Б/хім. ан. крові: білірубін - загальний - 15,0 мкмоль/л, прямий - 6,0 мкмоль/л, непрямий - 9,0 мкмоль/л, АЛТ - 0,21 мкмоль/(мл*ч), АСТ-0,13 мкмоль/(мл*ч), Тімоллова проба 16 од. Загальний аналіз сечі: колір - с/жовтий, відносна щільність - 1008, білок, глюкоза - печат., Eг - печат., α -3-5 у п/зор.

Молекулярно-генетичне прогнозування: позитивна відповідь (у хворого присутні варіанти генів ферментів детоксикації, при яких знижена толерантність нирок до токсичної дії різних факторів).

МАУ - 150 мг/л, що розцінювалось як рівень (+++).

Висновок: у даному випадку спостерігалась наявність позитивної відповіді при проведенні молекулярно-генетичного прогнозування, а також високий рівень мікроальбумінурії, що було підставою додаткового призначення відповідальної ренопротекторної терапії на тлі застосування протитуберкульозних хіміопрепаратів.

2. Хворий П., 41 рік, історія хвороби № 1376, діагноз: A15.0 ВДТБ (02.2014) обох легень (дисемінований), деструкція - так (+), (фаза інфільтрації). Тубендобронхіт. Наявність мікобактерії туберкульозу в мокроті при обстеженні методом мікроскопії (МБТ) - так (+), Резистентність МБТ - ні (-).

Клініко-лабораторні дослідження до початку лікування показали:

загальний аналіз крові: ШОЕ - 23 мм за годину, Hb-148 г/л, Eг-4,9 Т/л, α -9,4 Г/л, ЦП 0,85, Б/хім. ан. крові: білірубін - загальний - 15,0 мкмоль/л, прямий - 6,0 мкмоль/л, непрямий - 9,0 мкмоль/л, АЛТ - 0,21 мкмоль/(мл*ч), АСТ-0,13 мкмоль/(мл*ч), Тімоллова проба 8 од. Загальний аналіз сечі: колір - с/жовтий, відносна щільність - 1007, білок - сліди, глюкоза - негат., Eг-1-2 у п/зору, α -1-3 у п/зору.

Молекулярно-генетичне прогнозування: негативна відповідь (відсутні варіанти генів ферментів детоксикації, при яких знижена толерантність нирок до токсичної дії різних факторів).

МАУ - 80 мг/л, що розцінювалось як рівень (++)

Висновок: у даному випадку спостерігалась негативна відповідь при проведенні молекулярно-генетичного прогнозування, але мав місце високий рівень мікроальбумінурії, у зв'язку з чим додатково призначена відповідальна ренопротекторна терапія на тлі застосування протитуберкульозних хіміопрепаратів.

Всього під спостереженням перебувало 158 хворих на ВДТБ легень, з них чоловіків 114 (72,2 %), жінок 44 (27,8 %), середній вік яких становив $32 \pm 2,4$ років. Проведені дослідження показали наступне: генна схильність до функціональних порушень нирок виявлена у 62 % досліджуваних хворих, при цьому МАУ реєструвалася лише у 50 % пацієнтів із 98, схильних до функціональних порушень нирок.

На кресленні зображена порівняльна діагностична значимість мікроальбумінурії як раннього маркера порушень функціонального порушення стану нирок у хворих на ВДТБ легень, в якій показано:

- виявлені зміни генів ферментів детоксикації у 62 % хворих;
- на тлі змін генів ферментів детоксикації спостерігалось підвищення МАУ у 50 % хворих;
- усього виявлено випадків підвищення МАУ - 88 % хворих.

Всього із 158 обстежених на вперше діагностований туберкульоз легень підвищена МАУ визначалася у 139 хворих, що склало 88 %. Тобто, діагностичне значення МАУ суттєво перевищує прогностичний тест на генетичну схильність та складає 88 % проти 62 % і може бути рекомендовано як маркер раннього функціонального порушення роботи нирок у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень.

Таким чином, запропоноване технічне рішення в порівнянні з прототипом є більш чутливим і доступним способом ранньої діагностики функціональних порушень нирок у хворих на ВДТБ легень, що дає можливість на ранньому етапі призначати ренопротекторну терапію, що дозволить зберегти функцію нирок, підвищити ефективність лікування ВДТБ легень і покращити рівень і якості життя хворих.

Джерела інформації:

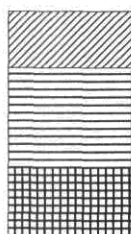
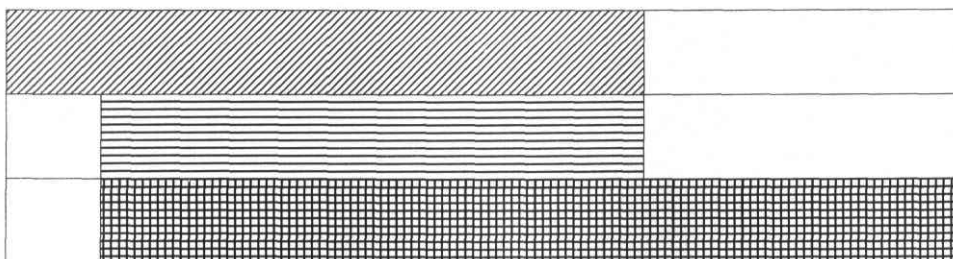
1. Оцінка значимості побічних реакцій протитуберкульозних препаратів при лікуванні туберкульозу (Текст) /Ю.І. Фещенко (та ін.) //Укр. мед. часопис. - 2008. - № 3. - С.117-125.

2. Сметюк О.О. Патогенетичні механізми порушень видільної функції нирок у хворих на туберкульоз легень в залежності від поліморфізму генів ферментів метаболізму ксенобіотиків (Текст): автореф. Дис. ... канд. мед. наук: 14.03.04 /Сметюк Олена Олексіївна; Одес. нац. мед. ун-т. - О., 2012. - 20 с: іл., табл.

3. Иванов Д.Д. Микроальбуминурия: взгляд нефролога (Текст) /Д.Д. Иванов //Здоров'я України. - 2008. - № 21/1. - С. 18-19.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб ранньої діагностики первинних порушень функціонального стану нирок у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень шляхом загальнолабораторних досліджень білка в сечі, який **відрізняється** тим, що при відсутності білка в сечі хворого визначають рівень мікроальбумінурії (МАУ) за допомогою напівкількісного методу з використанням тест-смужки, наприклад мікроальбумфан, і при величині МАУ 20-79 мг/г виявляють низький рівень підвищеної МАУ, при 80-149 мг/л - середній рівень підвищеної МАУ, а при рівні 150-300 мг/л діагностують високий рівень підвищеної МАУ.



- виявлені зміни генів ферментів детоксикації (62 % хворих);

- підвищення МАУ (50 % хворих) на тлі змін генів ферментів детоксикації;

- виявлені випадки підвищення МАУ (всього 88 % хворих).

Комп'ютерна верстка С. Чулій

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