



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **81455** (13) **U**  
(51) МПК (2013.01)  
**A61B 5/00**  
**G01N 33/49** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

(21) Номер заявки: **u 2013 01957**  
(22) Дата подання заявки: **18.02.2013**  
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **25.06.2013**  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.06.2013, Бюл.№ 12**

(72) Винахідник(и):  
**Шальмін Олександр Самуїлович (UA),**  
**Разнатовська Олена Миколаївна (UA),**  
**Растворов Олександр Анатолійович (UA),**  
**Ясінський Роман Миколайович (UA)**  
(73) Власник(и):  
**ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,**  
пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA),  
**Шальмін Олександр Самуїлович,**  
пр. Леніна, 155, кв. 70, м. Запоріжжя, 69035 (UA),  
**Разнатовська Олена Миколаївна,**  
бул. Центральний, 16, кв. 27, м. Запоріжжя, 69035 (UA),  
**Растворов Олександр Анатолійович,**  
вул. Ладозька, 21, кв. 94, м. Запоріжжя, 69121 (UA),  
**Ясінський Роман Миколайович,**  
пр. Перемоги, 93, кв. 126, м. Запоріжжя, 69005 (UA)

**(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ТЯЖКОСТІ ВІЛ/СНІД-АСОЦІЙОВАНОГО ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ**

**(57) Реферат:**

Спосіб оцінки тяжкості ВІЛ/СНІД-асоційованого хіміорезистентного туберкульозу шляхом оцінки стану окислювального стресу організму з визначенням рівня продукції оксиду азоту за концентрацією нітритів у плазмі крові. Додатково визначають L-аргінін, і якщо концентрація нітритів складає 5,07 мкмоль/л, а L-аргініну - 53,62 мкмоль/л стан вважають тяжким.

**UA 81455 U**



Корисна модель належить до медицини, а саме, фтизіатрії, і може бути використаною для оцінки тяжкості ВІЛ/СНІД-асоційованого хіміорезистентного туберкульозу.

Існує багато способів оцінки тяжкості перебігу ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу шляхом інтерпретації різних біохімічних показників, але вони не дають змоги провести ранню оцінку тяжкості ВІЛ/СНІД-асоційованого хіміорезистентного туберкульозу, що викликало необхідність у розробці нових способів.

Найбільш близьким за технічною сутністю та результатом, що досягається, є спосіб, який полягає у тому, що у хворих на хіміорезистентний туберкульоз оцінка тяжкості проводиться за допомогою визначення показників оксиду азоту за концентрацією нітритів у сироватці крові (Стрелис А.К. Продукция азота мононуклеарами крови у больных лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом легких / Стрелис А.К. [и др.] // Экспериментальные и клинические исследования.-2006. - № 4. -С. 57-61.).

Спільними суттєвими ознаками прототипу і корисної моделі, що заявляється є такі:

- оцінка стану окислювального стресу організму;
- визначення показників оксиду азоту за концентрацією нітритів.

Цей спосіб є недостатньо ефективним тому, що не дає змоги провести ранню оцінку тяжкості ВІЛ/СНІД-асоційованого хіміорезистентного туберкульозу.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу оцінки тяжкості ВІЛ/СНІД-асоційованого хіміорезистентного туберкульозу шляхом визначення рівня продукції оксиду азоту за концентрацією нітритів та L-аргініну, що забезпечить своєчасну і ранню корекцію виявлених порушень та підвищення ефективності лікування.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі, який включає оцінку стану окислювального стресу організму з визначенням рівня продукції оксиду азоту за концентрацією нітритів у плазмі крові, згідно з корисною моделлю додатково визначають L-аргінін, і якщо концентрація нітритів складає 5,07 мкмоль/л, а L-аргініну - 53,62 мкмоль/л стан вважають тяжким.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом полягає у наступному.

Щорічно на активний туберкульоз занеджує близько 8 мільйонів осіб, близько 2-3 мільйонів захворілих помирає. За даними експертів ВООЗ, загальна чисельність хворих досягла 60 мільйонів чоловік, з них майже 20 мільйонів мають бацилярну форму туберкульозу, і якщо епідемію не взяти під контроль, то до 2020 року число інфікованих туберкульозом людей досягне 2 мільярда, з яких 150 мільйонів занеджують і 36 мільйонів помруть.

За даними ВООЗ, за три десятиліття після виявлення збудника й ідентифікації захворювання, інфікованість ВІЛ і захворюваність на СНІД набули масштаби пандемії - в 2000 році кількість ВІЛ-інфікованих осіб у світі досягло 36,1 млн. чоловік, а від СНІДу вмерло 21,8 млн. чоловік, а в 2006 році у світі зареєстровано вже 45 млн. ВІЛ-інфікованих.

Туберкульоз є однієї з найпоширеніших опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, особливо в регіонах з його високою поширеністю. Поширення ВІЛ-інфекції призвело не тільки до збільшення кількості захворілих на СНІД, але й до швидкого збільшення захворюваності на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз не лише у країнах, що розвиваються, а також і в економічно високорозвинених країнах. Сполучення туберкульозу з ВІЛ/СНІДом особливо актуальне для України, де відзначаються як взаємне перехресне інфікування (50 % хворих ВІЛ/СНІДом є хворими на туберкульоз, як правило, у важкій формі), так і рекордно високі темпи поширення обох інфекцій (за останні 12 років захворюваність на туберкульоз офіційно зросла в 3 рази, а ВІЛ/СНІДом - в 20 разів).

В основі патогенезу змін, що виникають при ко-інфекції лежить дефіцит Т-хелперів, спричинений ВІЛ-інфекцією. Пригнічення клітинного імунітету сприяє реактивації туберкульозних змін, прогресуванню активного процесу, генералізації інфекції через зниження можливості формування каверн та фіброзу, специфічної туберкульозної гранульоми в цілому. Особливо ці зміни стають вираженими в стадії СНІДу. Але і мікобактерії туберкульозу (МБТ) мають вплив на перебіг ВІЛ-інфекції. Зокрема, МБТ та їх продукти активують розмноження ВІЛ, що сприяє пробудженню латентної ВІЛ-інфекції.

У разі потрапляння МБТ до організму і взаємодії їх з макрофагами крім того, що відбувається активація різних ланок імунної системи, активуються система вільно-радикального перекисного окислення (ВРПО) та антиоксидантного захисту організму (АЗО), система протеази - інгібітори протеаз, калікреїн-кінінова система, система гемостазу та інші.

Крім активних форм кисню під дією збудників фагоцити починають також виробляти NO (оксид азоту), який утворюється із L-аргініну під дією ферменту індукцибельної NO-синтази, що теж має бактерицидну дію, і перетворюється згодом на нітрати та нітрити, а в разі його

надлишку при прогресуванні процесу накопичуються його метаболіти, по рівню яких можна судити про стан "нітритоксидного вибуху". В фізіологічних умовах NO виступає в ролі вазодилататора, протидіє агрегації та адгезії тромбоцитів, стабілізує проникність мембран судинної стінки. В низьких концентраціях має протизапальну, а в високих - прозапальну дію, також в таких концентраціях монооксид азоту викликає вазоконстрикцію, пошкоджує мембрани клітин, білки та нуклеїнові кислоти, посилює оксидативний стрес. Тобто, теж може по-різному впливати на організм. Неоднозначні дані щодо змін рівня монооксиду азоту при туберкульозному запаленні: за даними одних авторів в крові підвищується рівень NO, за даними інших - знижується. Деякі дослідники вважають, що це залежить від важкості процесу. Зміни NO та L-аргініну при ко-інфекції в літературі не досліджені.

Спосіб, що пропонується, дозволить підвищити рівень діагностики, скоротити час оцінки стану окислювального стресу організму, своєчасно застосувати методи корекції виявлених порушень, що підвищить ефективність лікування, прискорить одужання хворих, знизить кількість ускладнень та рецидивів, подовжить термін ремісії.

Спосіб здійснюється таким чином.

Для визначення рівня продукції оксиду азоту у хворих вранці натще беруть кров з кубітальної вени в кількості 10 мл. У подальшому кров центрифугують і відбирають плазму. У якості продуктів оксиду азоту визначають у плазмі концентрацію стабільних метаболітів NO (нітрити) по Грісу та рівень L-аргініну методом хроматографії. Якщо концентрація нітритів - 5,07 мкмоль/л, L-аргінін - 53,62 мкмоль/л, то стан вважають тяжким.

Приклад. Хворий Г., історія хвороби № 691. На момент надходження до стаціонару тубдиспансеру скарг не мав. ВІЛ виявлено півроку тому, антиретровірусну терапію (АРТ), профілактику опортуністичних інфекцій не отримував. При посіві мокротиння, отримані дані про резистентність МБТ до протитуберкульозних препаратів (ізоніазид, рифампіцин, канаміцин та амікацин). Встановлено діагноз: МРТБ (07.2010) легень (дисемінований), Дестр-, МБТ+, М-, К+Резист 1 (HR) Резист 2 (KmAm) Кат 4, Ког 3 (2010). В 20.0, 4 клінічна стадія. Перкуторно відмічалось притуплення легеневого звуку над верхніми відділами, вислуховувалося жорстке дихання та сухі хрипи. За даними рентгенологічного дослідження по всім легеневи́м полям виявлено поліморфні вогнища дисемінації однорідної структури, корені структурні. За результатами клінічного аналізу крові: Нв - 128 г/л, Ер -  $3,65 \cdot 10^{12}$ , Л - 5,4 г/л, ШОЕ - 20 мм/год., п-6, с-45, е-4, л-42, м-3. За даними біохімічного аналізу крові: загальний білок 80,07 г/л, тимолова проба - 7,68 од., АлАт - 0,34 ммоль/л, АсАт - 0,26 ммоль/л. рівень CD<sub>4+</sub> клітин становив 106, концентрація нітритів - 5,07 мкмоль/л, L-аргінін - 53,62 мкмоль/л. Хворому розпочато лікування за 4 категорією з урахуванням тесту медикаментозної чутливості, та додатково знову призначено антиоксиданти.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб оцінки тяжкості ВІЛ/СНІД-асоційованого хіміорезистентного туберкульозу шляхом оцінки стану окислювального стресу організму з визначенням рівня продукції оксиду азоту за концентрацією нітритів у плазмі крові, який **відрізняється** тим, що додатково визначають L-аргінін, і якщо концентрація нітритів складає 5,07 мкмоль/л, а L-аргініну - 53,62 мкмоль/л стан вважають тяжким.

---

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

---

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