



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **109759** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)
G01N 33/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2014 13166**
(22) Дата подання заявки: **08.12.2014**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.09.2015**
(41) Публікація відомостей про заяву: **10.04.2015, Бюл.№ 7**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.09.2015, Бюл.№ 18**

(72) Винахідник(и):
**Козько Володимир Миколайович (UA),
Юрко Катерина Володимирівна (UA),
Соломенник Ганна Олегівна (UA)**

(73) Власник(и):
**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)**

(74) Представник:
Євтушенко Тамара Григорівна

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
Akhmedjanova Z.I. Disbalance of the macro and micro-elements in HIV infected patients/ Z.I. Akhmedjanova // Review of Global medicine and health care research/-2011.- Vol. 2.- No 1.- P. 8-16. [Інтернет-публікація], URL: <http://www.iomcworld.com/rgmhr/files/002.pdf> (знайдено 16.06.2015)
Afridi Hl. Evaluation of zinc, copper and iron in biological samples (scalp hair, blood and urine) of tuberculosis and diarrhea male human immunodeficiency virus patients/Afridi Hl, Kazi TG, Kazi N. et. al. // Clin Lab. 2011.- Vol. 57(9-10).-P.677-688. (abstract). [Інтернет-публікація], URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22029182> (знайдено 16.06.2015)
RU 2180121 C1, 27.02.2002
UA 85885 U, 10.12.2013
RU 2123184 C1, 10.12.1998
RU 2251701 C1, 10.05.2005
Козько В.М. Аналіз вмісту макро- і мікроелементів та білків гострої фази у ВІЛ-інфікованих, хворих на ХГС або коінфекцію ВІЛ/ХГС./ В.М. Козько, К.В. Юрко, А.В. Бондаренко, Г.О. Соломенник// Гепатологія. 2011.- №3.- С.33-40
Юрко Е.В.Оценка нарушений минерального обмена у ВИЧ-инфицированных пациентов, больных хроническим гепатитом С и ко-инфекцией ВИЧ /хронический гепатит С./Е.В. Юрко//Саратовский науч.-мед. журнал. 2014. - №10 (4) .- С. 617-622

UA 109759 C2

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ТЯЖКОСТІ ХВОРОБИ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ

(57) Реферат:

Винахід належить до галузі медицини, а саме до оцінки тяжкості хвороби у ВІЛ-інфікованих осіб. Спосіб оцінки тяжкості ВІЛ включає дослідження крові для визначення вмісту Zn, Fe, Mn з наступним розрахунком показника тяжкості за формулою:

$$ПТ = (Zn + Fe) \times Mn,$$

де ПТ - показник тяжкості; Zn - вміст цинку у сироватці крові, мкмоль/л; Fe - вміст заліза у сироватці крові, мкмоль/л; Mn - вміст магнію у сироватці крові, ммоль/л і якщо $ПТ \geq 19,6$, діагностують II клінічну стадію хвороби, при $19,6 \geq ПТ \geq 15,6$ - III клінічну стадію, при $ПТ < 15,6$ - IV клінічну стадію.

Винахід належить до галузі медицини, а саме до інфекційних хвороб, і може бути використаний для оцінки тяжкості хвороби у ВІЛ-інфікованих осіб.

Оцінка тяжкості ВІЛ-інфекції дозволяє ефективно проводити клінічний моніторинг і своєчасно призначати етіотропне лікування з вираженим клінічним, вірусологічним та імунологічним ефектами, що є чинником максимального збереження соціальної активності пацієнта для суспільства при умові істотного зниження епідемічного значення цієї особи в процесі поширення ВІЛ-інфекції в популяції. Тому встановлення тяжкості хвороби у ВІЛ-інфікованих осіб є необхідним, а пошук доступних та точних способів її оцінки - важливим завданням.

Існує спосіб оцінки тяжкості хвороби у ВІЛ-інфікованих осіб на підставі кількісного визначення РНК вірусу в плазмі крові. Вірусне навантаження до 10^4 копій/мл асоціюється зі стадією хвороби A_1 у 55 % випадках, від 10^4 до 3×10^4 копій/мл - зі стадією A_2 у 66 %, від 3×10^4 до 10^5 копій/мл - зі стадією B_2 у 60 %, 10^5 копій/мл та вище - зі стадією C_1 в 40 % випадків [Использование метода количественного определения РНК ВИЧ 1 для оценки тяжести и прогноза ВИЧ-инфекции / Г.В. Богоявленский, Н.В. Сизова, Н.А. Кевлова и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни - 1998. - № 5 - С. 47-49]. Незважаючи на дуже високу специфічність способу, він має низьку чутливість щодо різних стадій ВІЛ-інфекції. До того ж, визначення вірусного навантаження засновано на складній методиці ізотермальної РНК-ампліфікації (NASBA) та потребує дорогих тест-систем та обладнання.

Для вирішення задачі оцінки тяжкості хвороби у ВІЛ-інфікованих осіб можливим є визначення вмісту молекул середньої маси у плазмі крові. Так, вміст молекул середньої маси при стадії первинних проявів ВІЛ-інфекції склав $1,53 \pm 0,02$ од., при стадії СНІДу - $1,84 \pm 0,03$ од., у здорових осіб - $1,18 \pm 0,02$ од. [Нагоев Б.С. Определение уровня перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности в оценке эндогенной интоксикации у больных ВИЧ-инфекцией / Б.С. Нагоев, Ж.К. Сабанчиева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. - 2007. - № 2. - С. 80-85]. Проте цей спосіб не дає змоги розмежовувати II, III та IV клінічні стадії хвороби. Крім того, підвищення вмісту молекул середньої маси у плазмі крові відбувається при будь-якій ендогенній інтоксикації, тому спосіб має низьку специфічність.

Як показники несприятливого перебігу хвороби використовують вміст загального холестерину та лізофосфоліпідів у сироватці крові. Встановлено, що підвищення вмісту загального холестерину понад 190 мг% та зниження вмісту сумарних лізофосфоліпідів на 20 % та більше від нормальних значень свідчить про перехід хвороби в термінальну стадію [Ульянова М.В. Клинико-лабораторные особенности течения третьей стадии ВИЧ-инфекции: Автореф. дис. ... к.мед.н. / М.В. Ульянова. - С-Петербург, 2011. - 22 с]. Але спосіб має певні недоліки, а саме не дозволяє оцінювати тяжкість хвороби під час лікування хворих деякими протівірусними препаратами, що порушують ліпідний обмін, не є достатньо специфічним, потребує додаткового обладнання та дорогих діагностиків, тобто не є економічно доцільним.

Відомий спосіб оцінки тяжкості хвороби у ВІЛ-інфікованих осіб шляхом тестування крові методом імуноферментного аналізу з визначення оптичної щільності зразка сироватки хворого та оптичної щільності зразка, який інкубують протягом 10 хв. з 100 мкл 3,5 М розчину ізотіоціанату натрію (NaSCN). При зниженні оптичної щільності у другому зразку на 40 % та менше діагностують II клінічну стадію ВІЛ-інфекції, при зниженні в інтервалі 40-60 % діагностують III клінічну стадію, при зниженні на 60 % та більше - IV клінічну стадію хвороби [Пат. № 2251701, RU, МПК G01N33/84. Способ диагностики стадий ВИЧ-инфекции / Сизякина Л.П., Андреева И.И. - 3. № 2004117358/15; заявл. 07.06.2004; опубл. 10.05.2005]. Незважаючи на певні позитивні якості (дозволяє відокремити одну стадію хвороби від іншої, є простим у виконанні), спосіб має деякі недоліки: низьку специфічність, потребує наявності спеціального коштовного обладнання.

Відомим є спосіб оцінки тяжкості перебігу ВІЛ-інфекції на підставі обчислювання коефіцієнта прихованих антитіл до ВІЛ. Для цього сироватку хворого розділяють на дві фракції за допомогою іонообмінної хроматографії на QAE-A-50 сефадексі, а потім визначають оптичну щільність цільної сироватки та кожної фракції. Коефіцієнт прихованих антитіл розраховують за формулою: $K = (ОП_{1ф} + ОП_{2ф}) / ОП_{цс}$, де K - коефіцієнт прихованих антитіл; $ОП_{цс}$ - оптична щільність цільної сироватки; $ОП_{1ф}$ - оптична щільність 1-ї фракції; $ОП_{2ф}$ - оптична щільність 2-ї фракції. При значенні цього коефіцієнту $\geq 1,92$ діагностують тяжкий перебіг ВІЛ-інфекції [Пат. № 2123187, RU, МПК G01N33/53. Способ лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции / Сизякина Л.П., Орлова В.М. - 3. № 95116716/14; заявл. 27.09.1995; опубл. 10.12.1998].

Даний спосіб оцінки тяжкості хвороби у ВІЛ-інфікованих осіб є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутий, тому його обрано за прототип.

Основним недоліком способу-прототипу є його громіздкість (складається з декількох етапів) та тривалість виконання (підготовка сефадексу триває 24 години), необхідність спеціального обладнання та реактивів для проведення іонообмінної хроматографії та імуноферментного аналізу. Тому він важко відтворюється та не може бути використаний в повсякденній клінічній практиці. До того ж він не дозволяє чітко розмежовувати II, III та IV клінічні стадії хвороби.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу винаходу поставлено задачу спрощення способу оцінки тяжкості хвороби у ВІЛ-інфікованих осіб наряду з високою точністю.

Задачу, яку поставлено в основу винаходу, вирішують тим, що у відомому способі оцінки тяжкості хвороби у ВІЛ-інфікованих осіб, який включає дослідження крові з кількісною оцінкою тяжкості хвороби, згідно з винаходом, тяжкість хвороби оцінюють шляхом визначення вмісту Zn, Fe, Mn у сироватці крові з наступним розрахунком показника тяжкості за формулою:

$$ПТ=(Zn+Fe) \times Mn,$$

де ПТ - показник тяжкості; Zn - вміст цинку у сироватці крові, мкмоль/л; Fe - вміст заліза у сироватці крові, мкмоль/л; Mn - вміст магнію у сироватці крові, ммоль/л і якщо $ПТ \geq 19,6$, діагностують II клінічну стадію хвороби, при $19,6 \geq ПТ \geq 15,6$ - III клінічну стадію, при $ПТ < 15,6$ - IV клінічну стадію.

Технічний ефект винаходу, а саме спрощення способу оцінки тяжкості хвороби у ВІЛ-інфікованих осіб наряду з високою точністю, обумовлений тим, що спосіб оцінює вміст Zn, Fe, Mn, які тісно пов'язані з тяжкістю хвороби. Спосіб легко відтворюється, доступний та простий у виконанні.

Оцінка тяжкості хвороби у ВІЛ-інфікованих осіб має велике значення, бо допомагає провести моніторинг клінічної картини, дозволяє своєчасно розпочати та оптимізувати терапію, що сприятиме збереженню працездатності та підвищенню якості життя хворих. Наявність певних опортуністичних захворювань дозволяє встановлювати тяжкість, тобто стадію хвороби, але їх відсутність не виключає таку стадію майже у 50 % випадків ВІЛ-інфекції.

Спосіб виконують таким чином: у ВІЛ-інфікованої особи зранку до сніданку проводять забір крові у кількості 5 мл у суху пробірку. Кров відстоюють, потім центрифугують протягом 20 хв. Піпеткою відбирають сироватку, в якій визначають вміст Zn, Fe, Mn відомим способом (методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії, атомно-емісійного спектрального аналізу, колориметричним методом тощо). Потім розраховують показник тяжкості хвороби за формулою:

$$ПТ=(Zn+Fe) \times Mn,$$

де ПТ - показник тяжкості; Zn - вміст цинку у сироватці крові, мкмоль/л; Fe - вміст заліза у сироватці крові, мкмоль/л; Mn - вміст магнію у сироватці крові, ммоль/л і якщо $ПТ \geq 19,6$, діагностують II клінічну стадію хвороби, при $19,6 \geq ПТ \geq 15,6$ - III клінічну стадію, при $ПТ < 15,6$ - IV клінічну стадію.

Спосіб пояснюють наступні приклади його клінічного застосування.

Приклад 1. Хворий Г., 24 роки. Знаходився під амбулаторним наглядом в центрі профілактики і боротьби з ВІЛ/СНІДом з діагнозом ВІЛ-інфекція. Вміст у сироватці крові Zn-19,8 мкмоль/л, Fe-14,8 мкмоль/л, Mn-0,63 ммоль/л. Розрахований $ПТ=(19,8+14,8) \times 0,63=21,8$, що відповідає II клінічній стадії хвороби. На підставі клініко-лабораторних даних у хворого діагностовано II клінічну стадію ВІЛ-інфекції.

Приклад 2. Хворий М., 35 років. В центрі профілактики і боротьби з ВІЛ/СНІДом діагностовано ВІЛ-інфекцію. Вміст у сироватці крові Zn-16,8 мкмоль/л, Fe-13,4 мкмоль/л, Mn-0,54 ммоль/л. Розрахований $ПТ=(16,8+13,4) \times 0,54=16,3$, що відповідає III клінічній стадії хвороби. На підставі клініко-лабораторного обстеження діагностовано III клінічну стадію ВІЛ-інфекції.

Приклад 3. Хвора О., 34 роки. Діагноз ВІЛ-інфекція. Вміст у сироватці крові Zn-17,4 мкмоль/л, Fe-12,6 мкмоль/л, Mn-0,5 ммоль/л. Розрахований $ПТ=(17,4+12,6) \times 0,5=15$, що відповідає IV клінічній стадії хвороби. На підставі клініко-лабораторних даних діагностовано IV клінічну стадію ВІЛ-інфекції.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

Спосіб оцінки тяжкості хвороби у ВІЛ-інфікованих осіб, який включає дослідження крові з кількісною оцінкою тяжкості хвороби, який **відрізняється** тим, що тяжкість хвороби оцінюють шляхом визначення вмісту Zn, Fe, Mn у сироватці крові з наступним розрахунком показника тяжкості за формулою:

$$ПТ=(Zn+Fe) \times Mn,$$

де ПТ - показник тяжкості;

Zn - вміст цинку у сироватці крові, мкмоль/л;

Fe - вміст заліза у сироватці крові, мкмоль/л;

Mn - вміст магнію у сироватці крові, ммоль/л

і, якщо $PT \geq 19,6$, діагностують II клінічну стадію хвороби, при $19,6 \geq PT \geq 15,6$ - III клінічну стадію, при $PT < 15,6$ - IV клінічну стадію.

5

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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