



УКРАЇНА

(19) UA (11) 14769 (13) U
(51) МПК (2006)
A61B 10/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ РАННЬОЇ ПІСЛЯПОЛОГОВОЇ ДІАГНОСТИКИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ІНФІКУВАННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ, ІНФІКОВАНИХ ВІРУСОМ ГЕРПЕСУ ЗВИЧАЙНОГО 2 ТИПУ

1

2

(21) u200512835

(22) 30.12.2005

(24) 15.05.2006

(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.

(72) Писарева Світлана Петрівна, Толкач Сергій Миколайович, Сорокін Олексій Володимирович, Знаменська Тетяна Костянтинівна, Писарев Андрій Олександрович, Єщенко Ольга Іванівна

(73) ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА ТА ГІНЕКОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

(57) Спосіб ранньої післяпологової діагностики внутрішньоутробного інфікування новонароджених

від матерів, інфікованих вірусом герпесу звичайного 2 типу, що реалізується шляхом виявлення фрагментів ДНК ВГЗ-2 у тканині плаценти за допомогою кількісної полімеразної ланцюгової реакції, а також гістологічним дослідженням плаценти за стандартною схемою при фарбуванні гематоксилін-еозином та пікрофуксином по ван-Гізон, оцінка результату дослідження як позитивна відбувається за наявності фрагментів ДНК ВГЗ-2 вище контамінаційного рівня і запальних змін хоріальної пластинки та оболонок, парієтального й базального децидуїту, васкуліту, фунікуліту.

Корисна модель відноситься до області медицини, а саме, акушерства та перинатології.

Діагностика внутрішньоматкового інфікування вірусом герпесу звичайного типу 2 (ВГЗ-2), за даними багатьох авторів, проводиться у терміні вагітності 22-23 тижні обстеженням плаценти, навколоплідних вод і крові плода, отриманих шляхом біопсії [Kimberlin D. Neonatal Herpes Simplex Infection // Clinical Microbiology Reviews. - 2004. - Vol. 17, №1. - Р. 1-13]. У новонародженого найбільш достовірні результати діагностики внутрішньоматкового інфікування ВГЗ-2 при проведенні серологічних тестів та полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) через тиждень після народження [Yorty J., Bonneaul R. Transplacental Transfer and Subsequent Neonate Utilization of Herpes Simplex Virus-Specific Immunity Are Resilient to Acute Maternal Stress // J Virol. - 2003. - №77(12). - Р. 6613-6619; Genen L., Nuovo G., Krilov L., Davis J. Correlation of in situ detection of infectious agents in the placenta with neonatal outcome // J Pediatr. - 2004. - №144(3). - Р. 316-320; Гнатюк М.С., Павлишин Г.А. Деякі показники морфометричного аналізу плаценти при внутрішньоутробному інфікуванні // Вісник наукових досліджень. - 2005. - №2. - С. 75-77]. Але існує наявна необхідність раннього післяпологового визначення інфікованості новонародженого, що забезпечується визначенням фрагментів ДНК вірусу в плаценті або на-

вколоплідних водах, IgM в навколоплідних водах у поєднанні з гістологічною оцінкою змін у плаценті. При гістологічному дослідженні плаценти від матерів, інфікованих HSV-2, виявлені запальні зміни хоріальної пластинки та оболонок, парієтального й базального децидуїту, васкуліту переважно стовбурових ворсин, артеріїту і флебіту пупкових судин, фунікуліту з інтенсивною лейкоцитарною та плазмодитарною інфільтрацією. Стан новонародженого залежить від наявності фрагментів ДНК вірусу в плаценті і/або навколоплідних водах, а також характеру і ступеня ушкодження плаценти, рівня розвитку в ній компенсаційних процесів. Отже, молекулярно-біологічне та гістологічне дослідження плаценти від жінок з ВГЗ-2 інфекцією є важливим для виявлення інфекції у новонародженого і вибору тактики лікування.

Спосіб ранньої післяпологової діагностики внутрішньоутробного інфікування новонароджених від матерів, інфікованих ВГЗ-2, у доступних джерелах науково-медичної та патентної інформації ми не виявили.

В основу корисної моделі покладено задачу створення способу ранньої післяпологової діагностики внутрішньоутробного інфікування новонароджених від матерів, інфікованих ВГЗ-2, в якому використано лабораторну та гістологічну оцінку плаценти, що дає можливість своєчасно діагностувати і ефективно лікувати ВГЗ-2 інфекцію у но-

(19) UA (11) 14769 (13) U

новонародженого.

Поставлене завдання вирішується шляхом виявлення фрагментів ДНК ВГЗ-2 у тканині плаценти за допомогою кількісної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), а також гістологічним дослідженням плаценти за стандартною схемою при фарбуванні гематоксилін-еозином та пікрофуксином по ван-Гізон, оцінка результату дослідження як позитивна відбувається за наявності фрагментів ДНК ВГЗ-2 вище контамінаційного рівня і запальних змін хоріальної пластинки та оболонки, парієтального й базального децидуїту, васкуліту переважно стовбурових ворсин, артеріїту і флебіту пупкових судин, фунікуліту.

Результати досліджень, які проводились в інституті ПАГ АМН України показали, що у 85% плацент від матерів, інфікованих HSV-2, є запальні зміни хоріальної пластинки та оболонки, парієтальний та базальний децидуїт, васкуліт переважно стовбурових ворсин, фунікуліт з інтенсивною лейкоцитарною та плазмоцитарною інфільтрацією. При імуногістохімічному дослідженні в цих плацентах виявлено високий ступінь експресії (3 бали) антигену ВГЗ-2 в клітинах децидуальної оболонки та септах, помірний (2-4 бали) - в синцитії та ендотелії капілярів. В 60% досліджених плацент виявлено досить високий рівень компенсаційних процесів у вигляді ангіоматозу судин ворсин, проліферації синцитію. Визначення фрагментів ДНК ВГЗ-2 в цих плацентах показало наявність від 114 до 1320 ге/мл. Отже, молекулярно-біологічне та гістологічне дослідження плаценти від жінок з ВГЗ-2 інфекцією є важливим для ранньої післяпологової діагностики внутрішньоутробного інфікування новонароджених від матерів, інфікованих ВГЗ-2, виявлення характеру інфекційного процесу і вибору тактики лікування новонародженого.

При дослідженні крові новонароджених наявність IgG розцінювали як антитіла, що дитина отримала від матері. Діагностично значущий рівень IgG антитіл (від 0,3 до 1,955 ІЕ/мл) виявлено у 48 новонароджених.

Результати дослідження крові на наявність IgM антитіл у новонароджених показали, що діагностично значущу концентрацію виявлено у 28 (58,3%) дітей із 48 - від 0,2 до 0,3 ІЕ/мл, ПЛР була позитивною у 37 (77,1%) дітей.

У всіх випадках ми вважали ВГЗ-2 інфікування верифікованим. Із 48 інфікованих новонароджених позитивна реакція на IgM була у 11 (22,9%), ПЛР - у 20 (41,7%), IgM + ПЛР - у 17 (35,4%) новонароджених.

Перебіг періоду ранньої постнатальної адаптації у новонароджених від матерів, інфікованих HSV-2, відбувався із значними ускладненнями, які проявлялися у вигляді розвитку різноманітних дизадаптаційних синдромів. Серед дизадаптаційних синдромів у новонароджених від матерів з HSV-2 провідне місце посідали неврологічні порушення (45,6%) та синдром дихальних розладів (22,2%).

Клінічні прояви неврологічних порушень у новонароджених від матерів з HSV-2 характеризувалися поліморфізмом. Найчастішими серед них були зміни м'язового тону (10%), нестійкість фізіологічних рефлексів (11,1%), порушення рухової

активності (10%) та гастроінтестинальні реакції (8,9%), синдром нервово-рефлекторної збудливості (21,1%).

Спосіб ранньої післяпологової діагностики внутрішньоутробного інфікування новонароджених від матерів, інфікованих ВГЗ-2, здійснюється наступним чином: відразу після народження посліду видаляли з парацентральної зони 2 шматочки розмірами 1x1x1 см. Один - для гістологічного дослідження за стандартною схемою з фарбуванням гематоксилін-еозином та пікрофуксином по ван-Гізон. Другий - для кількісної ПЛР (зберігання при +4°C до 24 год).

Корисна модель підтверджується наступними прикладами:

Приклад 1. Хлопчик О-л., народився у 40 тижнів вагітності від I пологів (в анамнезі матері - дві завершені вагітності у терміні 6 і 10 тижнів). Вагітність перебігала із загрозою переривання протягом всієї вагітності. Пологи ускладнилися передчасним виливом навколоплідних вод і слабкістю пологової діяльності, оцінка за шкалою Апгар при народженні 6-7 балів. В навколоплідних водах виявлені фрагменти ДНК ВГЗ-2 у кількості 415 ге/мл. За даними гістологічного дослідження плаценти - ознаки запального процесу з інтенсивною лейкоцитарною та плазмоцитарною інфільтрацією.

Стан дитини при народженні і на протязі 4 діб був порушеним за рахунок неврологічної симптоматики у вигляді синдрому пригнічення, за даними ультразвукової діагностики головного мозку - дифузне підвищення щільності тканини мозку, наявність перивентрикулярних крововиливів, міжшлуночкова асиметрія, набряк мозку. На 15 добу життя у сироватці крові виявлені фрагменти ДНК ВГЗ-2 за допомогою ПЛР.

Приклад 2. Дівчинка С-к., народилась від IV вагітності (в анамнезі у матері 2 самовільних викидня і 1 позаматкова вагітність) I термінових пологів у матері, інфікованої ВГЗ-2. Під час вагітності - загроза невиношування у I та II триместрах, багатоводдя, хронічна гіпоксія плода у III триместрі. Перебіг пологів без особливостей. Оцінка за шкалою Апгар 7-8 балів. В плаценті і навколоплідних водах виявлені фрагменти ДНК ВГЗ-2 у кількості 415 ге/мл та 742 ге/мл, відповідно. При гістологічному дослідженні плаценти виявлені ознаки запального процесу з дифузним розташуванням нейтрофілів.

Стан дитини погіршився на кінець першої доби у вигляді розвитку синдрому нейро-рефлекторної збудливості, з початку другої доби з'явилась гіпербілірубінемія, яка трималась протягом трьох тижнів. При плановому обстеженні через місяць після народження у сироватці крові виявлені фрагменти ДНК ВГЗ-2 (75 ге/мл), а також IgM 13,6 од.

Приклад 3. Хлопчик П-в., народився від II вагітності II пологів на 38 тижні (в анамнезі у матері викидень у 21 тиждень вагітності). При народженні були ознаки внутрішньоутробної гіпотрофії II ступеня (маса тіла 2100 г, зріст 48 см), асфіксії середнього ступеня (оцінка за Апгар 5-7 балів). В плаценті виявлені фрагменти ДНК ВГЗ-2 у кількості 255 ге/мл і в навколоплідних водах - IgM 11,4 од. При гістологічному дослідженні плаценти виявлені

ознаки запального процесу у вигляді парієтально-го й базального децидуїту, васкуліту переважно стовбурових ворсин, фунікуліту.

Подальше лікування проведено у відділенні реанімації новонароджених. Діагностовано мікроциркуляторні розлади та порушення кардіореспіраторної адаптації. На 3 добу життя стан дитини порушився: виникла гіпербілірубінемія, явища синдрому пригнічення. Переведений на 14 добу у відділення молодшого дитинства для реабілітації. При плановому обстеженні через місяць після народження у сироватці крові IgM (11,9од).

Таким чином, наведені приклади доводять, що спосіб ранньої післяпологової діагностики внутрішньоутробного інфікування новонароджених від матерів, інфікованих ВГЗ-2, інформативний. Зважаючи на те, що формування різної патології, пов'язаної з внутрішньоутробним інфікуванням ВГЗ-2, а також порушення ранньої неонатальної адаптації, у більшості випадків відбуваються через декілька днів після пологів - своєчасна діагностика вірусного ураження є запорукою своєчасного ефективного лікування внутрішньоутробної ВГЗ-2 інфекції у новонароджених.