



УКРАЇНА

(19) UA (11) 14772 (13) U  
(51) МПК (2006)  
A61B 5/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ І ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ПЕРИНАТАЛЬНИХ ПОЛІСИСТЕМНИХ ГІПОКСИЧНИХ ПОШКОДЖЕНЬ У НОВОНАРОДЖЕНИХ**

1

2

(21) u200512838

(22) 30.12.2005

(24) 15.05.2006

(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.

(72) Куріліна Тетяна Валеріївна, Знаменська Тетяна Костянтинівна, Писарев Андрій Олександрович

(73) ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА ТА ГІНЕКОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ

(57) Спосіб ранньої діагностики і прогнозування розвитку перинатальних полісистемних гіпоксичних пошкоджень у новонароджених шляхом визначення біохімічних показників, який відрізня-

ється тим, що додатково визначають зміни маркерів поза фізіологічними межами: співвідношення  $\text{НАД}^+/\text{НАДН}$  у лактатдегідрогеназній системі, активність малатдегідрогенази та ізоцитратдегідрогенази, глутатіон-S-трансферази, глутатіон-редуктази, концентрацію глутамату, аміаку, кислоторозчинних пептидів та фенілгідразонів основного походження при металкаталізованому окисленні білків, оцінки прогностичної значущості яких підсумовують та визначають ступінь ризику розвитку перинатальної гіпоксичної патології.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, зокрема неонатології, тому може бути використана у новонароджених дітей для раннього і своєчасного виявлення ускладненого перебігу неонатального періоду, проведення раціональної метаболічної терапії.

На теперішній час багато уваги приділяють розробці способів діагностики та прогнозування перебігу неонатальної адаптації шляхом використання біохімічних методів, які віддзеркалюють певні процеси, що характеризують ускладнений його перебіг [Бессонова Ю.В. Индикаторы перинатальных повреждений головного мозга плода и новорожденного ребенка: Дис... к.м.н. - 1996. - 22 с.; Казанцева Н.В., Кравец Е.Б. Россия, Патент № 2052195; Мерцалова О.В. Україна, Патент № 27097; Медведь В.І. Україна, Патент № 23990; Годованець Ю.Д. Україна, № 48730].

Не дивлячись на чисельність методів, існуючи способи не задовольняють повністю потреби лікарів неонатальної служби в зв'язку з використанням у якості діагностичного або прогностичного критерію одного біохімічного показника, що не може бути вичерпним, оскільки не охоплює все різноманіття обмінних процесів. Спосіб, який враховує одночасно кількісний та якісний характер змін у основних метаболічних системах, у доступних джерелах науково-медичної та патентної інформації ми не виявили.

В основу корисної моделі покладено задачу створення способу ранньої діагностики і прогнозування розвитку перинатальних полісистемних гіпоксичних пошкоджень у новонароджених, в якому використано кількісну та якісну оцінку параметрів енергетичного обміну, обміну амінокислот, антиоксидантної глутатіонової системи, окисної модифікації білків, що дає можливість передбачити ризик розвитку неврологічної патології, розладів серцево-судинної системи та своєчасно призначити адекватний, диференційований, лікувально-профілактичний комплекс.

Поставлена задача способу ранньої діагностики і прогнозування розвитку перинатальних полісистемних гіпоксичних пошкоджень у новонароджених вирішується шляхом визначення біохімічних показників, згідно корисної моделі додатково визначаються зміни маркерів поза фізіологічними межами: співвідношення  $\text{НАД}^+/\text{НАДН}$  у лактатдегідрогеназній системі; активність малатдегідрогенази (МДГ) та ізоцитратдегідрогенази (ІДГ), концентрація глутамату, аміаку, активність глутатіон-S-трансферази (ГТ), глутатіон-редуктази (ГР), концентрація кислоторозчинних пептидів (КП МКО) та фенілгідразонів основного походження (ФОП МКО) при металкаталізованому окисленні білків ( $\lambda=270, 430\text{nm}$ ), оцінки прогностичної значимості яких сумуються і визначається вірогідність ризику розвитку перинатальної гіпоксичної патології.

UA (19) 14772 (13) U

Ризик розвитку перинатальних гіпоксичних полісистемних пошкоджень у новонароджених визначається характером метаболічної адаптації та особливостями гомеостатичних реакцій, які обумовлені як умовами внутрішньоутробного розвитку, так перебігом пологів і ранньої неонатальної адаптації. Лабораторні показники, які характеризують зміни метаболічного гомеостазу, що призводять до розвитку гіпоксичної патології функціональних систем у новонароджених у неонатальному періоді відібрано за допомогою клініко-математичного аналізу (визначення коефіцієнтів інформативності, співвідношення шансів, вірогідності, чутливості, специфічності, проведення кореляційного аналізу, методу спряження), відповідно до 3 балів вірогідність ризику розвитку перинатальних гіпоксичних пошкоджень становить 0%, при <6,5 балах - 50% (низький), при <8 балах - 75% (середній), при >9 балах - 95% (високий).

Якісна оцінка показників дозволяє визначити фазу метаболічного адаптаційного періоду, від якого залежить доцільність використання терапевтичних заходів щодо регуляції обмінних процесів.

Співвідношення НАД<sup>+</sup>/НАДН у лактатдегідрогеназній системі (2,0 бали) виявило низьку чутливість до нозологічної одиниці перинатального пошкодження, але високу специфічність щодо спрямованості та ступеня інтенсивності окисно-відновних процесів, що дозволяє визначити їх пригнічення (при <300 Од.) або загрозу активації вільнорадикального окислення при гіпероксигенації (при >450 Од.).

Активність МДГ (1,76 бала) та ІДГ (0,96 бала) визначає спрямованість метаболічних процесів. При цьому, зниження активності МДГ (<2,0 Од/л) та ІДГ (<4,0 Од/л) свідчить на користь повного блокування мітохондріального ферментного комплексу. Зростання активності МДГ за межі фізіологічного діапазону (>3,0 Од/л) свідчить про субстратну недостатність при гіпоксії й активацію додаткових шляхів енергопродукції для пентозофосфатного комплексу. Збільшення активності ІДГ (>6,5 Од/л) віддзеркалює надлишкову активність ферментів окислювального циклу, що сприяє накопиченню проміжних речовин, які є трансмітерами, викликають порушення клітинної сигналізації та змінюють функцію іонних насосів, сприяють пероксидації біологічних комплексів.

Зниження концентрації глутамату (2,35 бали) <3,5 ммоль/л свідчить про іонний дисбаланс та порушення провідності регулюючих імпульсів через специфічні NMDA-рецептори, що тісно корелює з розвитком синдрому пригнічення ЦНС. Збільшення концентрації глутамату (>5,5 ммоль/л) свідчить про значні гіпоксичні зміни метаболізму з субстратним голодуванням, інтенсивне функціонування додаткових шунтів, порушення його утилізації на тлі повної дезорганізації функції нейронів, що прямо тісно корелює з розвитком синдрому нейро-рефлекторної збудливості до розвитку судомного синдрому, синдромом рухових розладів.

Зниження активності ферментів антиоксидантної системи (ГТ <1,0 ммоль/мл крові, ГР <4,0 ммоль НАДФН/мл крові) та підвищення концентрації продуктів металкаталізуемого окислення білків (МКО) є ознаками виснаження ємності сис-

тем захисту на тлі надмірної реоксигенації з надлишковим надходженням вільних радикалів різного походження, які призводять до незворотних змін мітохондріально-ферментного комплексу, надають пряму токсичну дію на біологічно активні комплекси, порушують структуру рецепторного апарату з наступною ізоляцією функціональних систем. Надмірна активація ГТ (1,46 бали) >2,0 ммоль/мл крові, ГР (1,34 бали) >5,5 ммоль НАДФН/мл крові) може спостерігатися як в анаеробній, так і в аеробній фазі адаптаційного періоду за умов підвищеного катаболізму з розпадом нуклеотидів, білків, амінокислот та жирів. Прогностично ці зміни визначаються несприятливим, тому що при подальшому навантаженні призводять до зриву захисних механізмів. Протягом певного періоду надмірна активація АОС може супроводжуватися зниженням концентрації КП та ФОП при МКО (<30,0 ммоль/мл плазми та <5,5 ммоль/мл плазми відповідно).

Підвищення концентрації КП при МКО (1,7 бали) понад 36,0 ммоль/мл плазми та рівня ФОП (0,93 бали) >8,0 ммоль/мл плазми свідчить на рахунок інтенсивного розпаду та агрегації білків, що загрожує порушенням рецепторного апарату та розладами ферментативних систем, утворенням антигенних детермінант з наступним порушенням імуногенності.

Підвищення концентрації аміаку (0,74 бали) понад 65 ммоль/л можна розцінювати, як підвищення катаболізму білків, з наданням прямої токсичної дії на нервову систему та інші органи дитини.

Суть способу ранньої діагностики і прогнозування розвитку перинатальних полісистемних гіпоксичних пошкоджень у новонароджених наведено у прикладах.

Приклад 1. Дівчинка Х., народилася від II вагітності і стрімких пологів. Вагітність перебігала з явищами загрози переривання, плацентарної недостатності з 34 тиж., анемії вагітних I ст. Оцінка за шкалою Апгар 6-7 балів. Лабораторні дані: НАД/НАДН 297,5 Од., глутамат 6,8 ммоль/л, активність МДГ 2,8 Од/л, ІДГ 6,3 Од/л, концентрація аміаку 71,4 ммоль/л, активність ГТ 1,95 ммоль/мл крові, ГР 6,1 ммоль НАДФН/мл крові, КП МКО 29,4 ммоль/мл плазми, ФОП МКО 8,36 ммоль/мл плазми. Величина суми балів  $\Sigma=9,06$ , тобто прогнозується високий ризик перинатальної гіпоксичної патології, анаеробна фаза метаболічного адаптаційного періоду.

Стан дитини з погіршенням на кінець першої доби у вигляді розвитку синдрому нейро-рефлекторної збудливості.

Приклад 2. Дівчинка Т., від III вагітності II пологів, ускладнених слабкістю пологової діяльності, народилася з тугим обвиттям пуповини довкола шиї (розсікання на затискачах), з оцінкою за шкалою Апгар 5-5 балів. Лабораторні дані: НАД/НАДН 385,1 Од., глутамат 4,7 ммоль/л, активність МДГ 1,09 Од/л, ІДГ 3,3 Од/л, концентрація аміаку 57,8 ммоль/л, активність ГТ 2,2 ммоль/мл крові, ГР 4,89 ммоль НАДФН/мл крові, КП МКО 39,4 ммоль/мл плазми, ФОП МКО 7,0 ммоль/мл плазми. Величина суми балів  $\Sigma=5,88$ , тобто прогнозується середній ризик перинатальної гіпоксич-

ної патології, початок реперфузійної фази. Неврологом зроблено висновок про транзиторні

Приклад 3. Хлопчик В. від I вагітності I пологів на 37 тижні, народився з ознаками внутрішньоутробної гіпотрофії II ст. (маса тіла 2450г, зріст 51см), з оцінкою за шкалою Апгар 6-7 балів. Лабораторні дані: НАД/НАДН 487,1Од, глутамат 2,7ммоль/л, активність МДГ 3,77ОД/л, ІДГ 9,10Д/л, концентрація аміаку 87,2ммоль/л, активність ГТ 2,46ммоль/мл крові, ГР 5,3ммоль НАДФН/мл крові, КП МКО 37,2ммоль/мл плазми, ФОП МКО 8,6ммоль/мл плазми. Величина суми балів  $\Sigma=11,9$ , тобто прогнозується високий ризик перинатальної

гіпоксичної патології, реперфузійна фаза з загрозою гіпероксії. На кінець 2 доби дитина була переведена до відділення інтенсивної терапії з явищами синдрому пригнічення, порушенням кардіо-респіраторної адаптації, мікроциркуляторними розладами, гастро-інтестинальними проявами.

Для оцінки можливості використання даного способу у клінічній практиці пологових будинків було проведено контрольне прогнозування ризику для 50 новонароджених при звичному невиношуванні ендокринного ґенезу у матері. Збіг з прогнозуємими наслідками при екзаменаційній вибірці >88%.