



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 51526

(13) A

(51) 6 A61B8/13

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДВидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

1

2

(21) 2002053704

(22) 07 05 2002

(24) 15 11 2002

(46) 15 11 2002, Бюл. №11, 2002 р.

(72) Міщенко Вікторія Анатоліївна

(73) ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ (ХМАПО)

(57) Спосіб діагностики герпетичної інфекції у дітей шляхом проведення комп'ютерного аналізу сукупності ознак, отриманих при епідеміологічно-анамнестичному, клініко-лабораторному та

інструментальному дослідженні, який відрізняється тим, що послідовно здійснюють оцінку частоти наявності кожної ознаки, обчислюють її інформативність, відповідні діагностичні коефіцієнти, порогову суму діагностичних коефіцієнтів для дітей з позитивними та негативними результатами на серологічні маркери вірусу простого герпесу і при одержанні величини обчисленого порогу з позитивною або негативною величиною діагностують наявність або відсутність герпетичної інфекції

Винахід відноситься до медицини, а саме до інфекційних хвороб (інфектології) та може використовуватися для діагностики герпетичної інфекції у дітей

Діагностика герпетичної інфекції має певні труднощі, які обумовлені наступними факторами: по-перше, високим рівнем інфікування, який досягає 85-90% як у дітей після 3-х років, так і дорослих, по-друге, герпесвіруси практично пантропні, тому клінічна маніфестація хвороби може починатися з пошкодження різних органів та систем, крім того в імунodefіцитному організмі герпесвіруси здатні формувати принципово новий інфекційний процес, який значно відрізняється від традиційно пов'язаного з цим збудником, по-третє, це убиквітарність вірусу простого герпесу - може знаходитися в усіх рідинах організму людини

Найбільш специфічним методом діагностики герпетичної інфекції є ідентифікація вірусу за допомогою засівання на культури тканин. Для виявлення вірусу використовують курячі ембріони та клітинні культури чутливі до інфікування ВПГ. Матеріалом для дослідження є вміст везикул, змиви з уражень, біоптати. Культуральний метод є дуже чутливим (80-90%) та специфічним (100%), але використання його в повсякденній практиці обмежено. Це пов'язано з певними труднощами постановки методу та інтерпретації отриманих результатів. Культуральний метод не можна використовувати для діагностики пошкодження нервової системи герпетичної етіології [Коломиец А.А., Вотяков В.И., Бикбулатов Р.М. Генерализованная герпети-

ческая инфекция факты и концепция -Минск - 1992 -350с]

Як альтернатива виділенню вірусу використовується метод ланцюгової полімеразної реакції (PCR), який нині визначається найінформативнішим. До недоліків цього метода слід віднести можливість давати хибнопозитивні результати внаслідок інтерференції нуклеазами, кров'ю, забруднення сторонню ДНК, для здійснення методу потрібно мати спеціальне обладнання, яке дороге коштує, крім того для остаточної діагностики герпетичної інфекції поряд з методом PCR потрібно проводити обстеження на інші серологічні маркери вірусу простого герпесу [Исаков В.А., Борисова В.В., Исаков Д.В. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика. Руководство для врачей -Санкт-Петербург -1999 -192с]

Для швидкої діагностики уражень шкіри чи слизових оболонок існує цитологічний метод. Для постановки методу ділянку тканини з місця пошкодження наносять на скло, фіксують етанолом чи метанолом, збарвлюють за Гімзою чи Райтом. Наявність багатоядерних велитеньських клітин свідчить про інфікування їх вірусом простого герпесу. Використовується також модифікація цитологічного методу: це пряме імунofлюоресцентне забарвлення. Забарвлення по Папанікопау застосовується для досліджень цитологічних змін у зразках (виявлення внутрішньоклітинних включень), проте, вважається, що всі розновидності цитологічного методу малочутливі та не є специфічними для ідентифікації вірусу простого герпесу.

(13) A

(11) 51526

(19) UA

Відомий метод імуноферментного аналізу, який дозволяє виявляти антиген ВПГ у різних біологічних середовищах та специфічних антитіл до ВПГ у сироватці крові. Серологічні дослідження не дають змогу виявляти активну інфекцію бо 80% населення мають антитела до ВПГ. Під час інфекції повинно реєструватися чотириразове і більше наростання титру антитіл у сироватці що взята з інтервалом у 10 днів (у гострій фазі та фазі одужання). При рецидивах інфекції подібне наростання може бути, а може і не бути. Визначення IgM антитіл до ВПГ у дітей може бути корисним у діагностиці неонатальної інфекції, первинної герпетичної інфекції. При реактивації інфекції також може не реєструватися продукція IgM антитіл. Підходить до виявлення специфічних антигенів вірусу простого герпеса безпосередньо у цереброспінальній рідині перебувають у стадії вивчення [Чернишова ЛІ. Герпетична інфекція у дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія -2-1998 -С 5-8].

Використання якогось одного з вищеописаних методів діагностики не можна вважати достатньо інформативним для постановки діагнозу герпетичної інфекції. Тому переважна кількість дослідників рекомендують використовувати для діагностики герпетичної інфекції та оцінки її активності одночасно декілька методів, що не завжди можливо із за відсутності спеціального обладнання та високої вартості цих методів дослідження.

Удосконалення вже відомих та впровадження в повсякденну практику нових імунологічних та геномних методів ідентифікації вірусу простого герпесу та його антигенів призвело у ряді випадків до переробки діагностики герпетичної інфекції. Навпаки, у випадках коли до уваги не бралися епідеміологічно-анамnestичні та клінічні дані дослідження на герпетичну інфекцію не призначалося, що призводило до гіподіагностики та негативно впливало на перебіг захворювання.

Відомий спосіб прогнозування перебігу герпетичного стоматиту у дітей [Мельниченко ЭМ, Плотников ЮВ. Прогнозирование течения герпетического стоматита у детей с помощью ЭВМ // Здоровоохранение Белоруссии -1983 -№7 -С 63-65].

Цей спосіб є найбільш близьким до заявляемого технічного рішення. Авторами була розроблена система прогнозування переходу гострого герпетичного стоматиту у хронічну рецидивуючу форму, яка була реалізована за допомогою комп'ютерного моніторингу. Матеріалом дослідження стали 7710 дітей, хворих на гострий герпетичний стоматит. У 903 дітей з 7710 обстежених захворювання мало хронічний перебіг з частими рецидивами. На підставі застосування математичного методу розпізнавання образів - методу оціночних векторів, авторами було відібрано 13 найбільш цінних прогностичних ознак. За їх допомогою була складена цифрова карта в яку вносили дані про хворих. За розробленою програмою машина аналізувала введену інформацію. Були розроблені 180 цифрових карт. Основну групу склали 80 дітей хворих на рецидивуючий герпетичний стоматит, контрольну - 100 дітей з гострим перебігом хвороби та відсутністю рецидивів протягом 3 років та більше. Прогнозування подальшого перебігу гост-

рого стоматиту дозволило своєчасно виявити дітей "групи ризику" та вжити заходів щодо профілактики рецидивів хвороби.

Недоліками цього способу слід вважати те, що він розроблений лише для діагностики та прогнозування хронізації гострого герпетичного стоматиту і не може використовуватися для діагностики інших форм герпетичної інфекції, а саме пошкодження нервової системи, травного каналу та органів дихання, які мають більш несприятливий перебіг та вихід.

В основу винаходу поставлена задача удосконалення способу діагностики герпетичної інфекції у дітей, в якому завдяки використанню оригінальної авторської комп'ютерної програми проводиться аналіз інформативності сукупності признаков, відповідних їм діагностичних коефіцієнтів, порогової суми діагностичних коефіцієнтів, що дозволяє діагностувати різні форми герпетичної інфекції з високим ступенем вірогідності ще до проведення специфічних вірусологічних методів дослідження.

Поставлена задача вирішується в способі діагностики герпетичної інфекції у дітей шляхом проведення комп'ютерного аналізу сукупності признаков, отриманих при епідеміологічно-анамnestичному, клініко-лабораторному та інструментальному дослідженні, згідно з винаходом, послідовно здійснюють оцінку частоти наявності кожного признаку, обчислюють їх інформативність, відповідні діагностичні коефіцієнти, порогову суму діагностичних коефіцієнтів для дітей з позитивними та негативними результатами на серологічні маркери.

вірусу простого герпесу, і при одержанні величини обчисленого порогу з позитивною або негативною величиною діагностують наявність або відсутність герпетичної інфекції.

Завдяки використанню для діагностики герпетичної інфекції у дітей спеціальної комп'ютерної програми, досягається об'єктивне підвищення інформативності одержаних результатів, які характеризують наявність або відсутність герпетичної інфекції.

Заявляемый спосіб здійснюється спідуючим чином.

Розробку матеріалу нормативно-справочної бази проводять на підставі ретельного аналізу епідеміологічно-анамnestичних, клініко-лабораторних, інструментальних та вірусологічних методів дослідження 460 дітей. Вибірка, яку використовують для навчання була складена з 70 дітей хворих на герпетичну інфекцію та 130 дітей у яких герпетична інфекція діагностована не була. Перевірку роботи системи здійснюють на іншому масиві з 120 хворих (40 хворих на герпетичну інфекцію та 80 дітей що не мали герпетичної інфекції). Порівняння частоти вірно встановленого діагнозу у вибірці яка використовувалася для навчання та для перевірки роботи комп'ютерної програми статистично вірогідної різниці не виявило ( $p > 0,05$ ). Вірний діагноз був встановлений у 95% випадків із 100.

У батьків дітей, які поступали до інфекційної лікарні з приводу гострої інфекційної патології, ретельно збирають епідеміологічний анамнез відносно герпетичної інфекції та заносять отримані

дані у відповідне "вікно" комп'ютерної програми, потім збирають анамнестичні дані що стосуються перебігу вагітності, пологів у матері, ваги дитини при народженні, перебігу періоду новонародженості та інші і теж заносять у відповідне вікно комп'ютерної програми, послідовно заносять скарги та дані отримані при об'єктивному огляді хворого (наявність кишкового, катарально-респіраторного, менингеального синдромів та притаманних для них симптомів). Завдяки розробленій комп'ютерній програмі здійснюють оцінку кожного признаку, обчислюють їх інформативність, відповідні діагностичні коефіцієнти, порогові суми діагностичних коефіцієнтів та на будь якому етапі по бажанню лікаря програма видає заключення відносно діагнозу герпетичної інфекції. Якщо введеної інформації недостатньо для постановки діагнозу, то при звертанні до "вікна діагноз", замість діагнозу висвітлюється "вікно" з рекомендаціями ввести додаткові параметри. При введенні додаткових параметрів (наприклад, лабораторних методів дослідження) запит відносно діагнозу можна повторити. Можливість з високим ступенем вірогідності встановити діагноз герпетичної інфекції на підставі аналізу введених показників дає підставу для проведення специфічних вірусологічних методів дослідження. Комплексний аналіз отриманих при вірусологічному дослідженні результатів дозволяє не тільки встановити діагноз герпетичної інфекції але і окреслити період виникнення інфекції (уроджена або придбана), форму (локалізована або

генералізована) та перебіг (гострий або хронічний).

У разі коли при введенні вищезазначених епідеміологічно-анамнестичних та клініко-лабораторних показників діагноз герпетичної інфекції відхиляється призначати специфічні вірусологічні методи дослідження не є доцільним.

Приклад. Хворий Л., 2 років був госпіталізований до ОДКЛ м. Харкова у тяжкому стані зі скаргами на підвищення температури до фебрильних цифр, нежить, млявість, судоми, блювоту, пронос. Діагноз при госпіталізації гостра кишкова інфекція. При введенні до розробленої комп'ютерної програми епідеміологічно-анамнестичних та клінічних ознак хворого та послідовного їх обчислення був встановлений діагноз герпетична інфекція. Проведені в подальшому вірусологічні методи дослідження виявили наявність антигену вірусу в крові, лікворі та слині. Титри антитіл в крові були діагностичними для герпетичної інфекції. Отримані результати поряд з клініко-лабораторними методами дослідження свідчили на користь генералізованої герпетичної інфекції. Бактеріологічний засів змиву з носоглотки та калу дав негативний результат. Дитині був встановлений заключний діагноз придбана герпетична інфекція, генералізована форма, менингоенцефаліт, гастроентероколіт, активна фаза, гострий перебіг.

Таким чином, використання запропонованого способу діагностики герпетичної інфекції у дітей дозволяє своєчасно встановити діагноз і призначити при необхідності адекватну терапію.