



УКРАЇНА

(19) UA (11) 52921 (13) U
(51) МПК (2009)
A61B 10/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ РАННЬОЇ ПІСЛЯПОЛОГОВОЇ ДІАГНОСТИКИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ІНФІКУВАННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ З ТОКСОПЛАЗМОВОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

1

2

(21) u201005173

(22) 28.04.2010

(24) 10.09.2010

(46) 10.09.2010, Бюл.№ 17, 2010 р.

(72) ЗНАМЕНСЬКА ТЕТЯНА КОНСТАНТИНОВНА,
ЄЩЕНКО ОЛЬГА ІВАНІВНА, ЗАЄЦЬ ВІКТОРІЯ
ВОЛОДИМИРІВНА

(73) ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕ-
КОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ

(57) Спосіб ранньої післяпологової діагностики
токсоплазмозної інфекції у новонароджених здійс-
нюється шляхом визначення стану імунної систе-
ми організму, який **відрізняється** тим, що дослі-
джується рівень експресії антигенів інтерлейкіну-6,

а розповсюдженість та інтенсивність реакції оці-
нювали напівкількісним методом в балах, від 0 до
3 балів:

I) розповсюдженість:

а) 0 - немає забарвлення;

б) 1 - менше 10 % позитивно забарвлених клітин;

в) 2 - більше 10 % і менше 50 % позитивно забар-
влених клітин;

г) 3 - гомогенне забарвлення більше 50 % клітин;

II) інтенсивність реакції:

а) 0 - немає видимого забарвлення;

б) 1 - слабе забарвлення;

в) 2 - помірне забарвлення;

г) 3 - виразне забарвлення.

Корисна модель відноситься до області меди-
цини, а саме перинатології та неонатології, може
бути використана для діагностики та своєчасного
лікування новонароджених.

Загальновідомими і найбільш комплексними
способами діагностики внутрішньоматкового інфі-
кування токсоплазмою, за даними багатьох авто-
рів, є обстеження плаценти, навколоплідних вод
та крові плода, отриманих шляхом біопсії у терміні
вагітності 22-23 тижні [Remington JS, McLeod R,
Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. In:
Remington JS, Klein JO, eds. Infectious diseases of
the fetus and newborn infant. 5th ed. Philadelphia:
Saunders, 2001: 205-346.; Toxoplasmosis in
pregnancy. Am J Med. 2005 Mar; 118(3): 212-6.].

Методика небезпечна тому, що може бути
причиною викидня та внутрішньоутробного інфіку-
вання. У новонародженого найбільш достовірні
результати діагностики внутрішньоутробного інфі-
кування токсоплазмою при проведенні серологіч-
них тестів та полімеразної ланцюгової реакції.
Але, на жаль, при негативних діагностичних тес-
тах, відсутність вродженого токсоплазмозу не мо-
же бути підтверджено до 12 місяців життя [Піпа.
Л.В. Токсоплазмозна інфекція у дітей: особливості
перебігу, діагностики, лікування: Автореф. дис...-
дра мед. наук: 14.01.13/Л.В. Піпа; АМН України. Ін-т
епідеміології та інфекц. Хвороб ім. Л. В. Грома-
шевського. - К., 2005.- 38с. - Бібліогр.: с. 30-34.].

Відомий спосіб діагностики постнатальної то-
ксоплазмозної інфекції (Вольф В.Е., Левкович М.А.
пат. №2077056 способ діагностики постнатальної
цитомегаловірусної и токсоплазменної інфек-
ції) полягає в тому, що у дітей від серопозитив-
них матерів в динаміці першого півріччя життя де-
кілька разів визначають наявність антитіл проти
збудників (токсоплазм і цитомегаловірусу), і при
зниженні титру антитіл аж до їх зникнення, внутрі-
шньоутробне інфікування виключають, а при появі
серопозитивних результатів в наступні вікові пері-
оди прогнозують відповідну постнатальну інфек-
цію. Цей спосіб має ряд недоліків, перший та най-
більш вагомий - потребує багато часу (декілька
місяців) для встановлення діагнозу, що в свою
чергу призводить до несвоечасного лікування. По-
друге необхідність багаторазового (через певні
інтервали часу) забору крові одночасно у матері та
дитини.

Найбільш близьким за технічною суттю є спо-
сіб діагностики токсоплазмозу у вагітних та дітей
пат. України №52294. Автори для діагностики ток-
соплазмозу у вагітних та дітей визначали специфі-
чні антитіла класів IgG та IgM до T.gondii в динамі-
ці імуноензиматичним методом, котрий дозволяє
визначати силу зв'язку між комплексом антиген-
антитіло і авідність антитіл IgG<0,200 вказує на
гострий токсоплазмоз, 0,200<авідність антитіл

(19) UA (11) 52921 (13) U

IgG<0,300 - на ремісію, авідність антитіл IgG>0,300 - на латентну або хронічну інфекцію.

Недоліком цього способу діагностики є те, що тест може бути хибно негативним, оскільки частота виявлення антитіл класу IgM у новонароджених сягає не більше 17-25 %. Не менш вагомим недоліком цього методу діагностики є необхідність неодноразового забору крові для дослідження в динаміці.

В основу способу ранньої післяпологової діагностики вродженого інфікування у новонароджених від матерів з токсоплазмозом інфекцією покладено завдання визначення рівня експресії антигенів інтерлейкіну-6, що дозволить виділити дітей у групи ризику і своєчасно визначити імунний статус та в разі необхідності призначити лікування.

Поставлення завдання способу ранньої післяпологової діагностики внутрішньоутробного інфікування новонароджених від матерів з токсоплазмозом інфекцією вирішується шляхом визначення стану імунної системи організму, додатково згідно корисної моделі визначається рівень прозапального інтерлейкіну-6, а розповсюдженість та інтенсивність реакції оцінювали напівкількісним методом в балах, від 0 до 3 балів:

- I) розповсюдженість:
 - а) 0 - немає забарвлення;
 - б) 1 - менше 10 % позитивно забарвлених клітин;
 - в) 2 - більше 10 % і менше 50 % позитивно забарвлених клітин;
 - г) 3 - гомогенне забарвлення більше 50 % клітин;
- II) інтенсивності реакції:
 - а) 0 - немає видимого забарвлення;
 - б) 1 - слабе забарвлення;
 - в) 2 - помірне забарвлення;
 - г) 3 - виразне забарвлення.

В останні роки в патогенезі запального процесу, котрий викликається інфекціями, важливу роль відводять вивченню цитокінів ІЛ-1, ІЛ-8, ФНО, а також ІЛ-6. Інтерлейкін-6 продукується активованими моноцитами або макрофагами, ендотеліальними клітинами, фібробластами, а також рядом клітин, котрі не належать до імуніцитів. Основна дія ІЛ-6 пов'язана з його участю в якості кофактора при диференціюванні В-лімфоцитів, їх дозріванні та перетворенні в плазматичні клітини, котрі секретують імуноглобуліни. По різноманіттю клітинних джерел продукції та мішеней біологічної дії інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) являється одним з найбільш активних цитокінів, які приймають участь в реалізації імунної відповіді та запальної реакції.

Науковим обґрунтуванням визначення рівня експресії антигенів інтерлейкіну-6 є сучасна концепція патогенезу розвитку інфекційного процесу. Активний синтез ІЛ-6 починається відразу після впливу на клітини бактерій, вірусів та інших негативних факторів. Швидко та виражена реакція вказує на те, що даний цитокін відноситься до категорії ранніх медіаторів.

Спосіб виконується наступним чином. У серопозитивних жінок за токсоплазмозом після пологів досліджували плаценту за стандартними методами (органометричний, макроскопічний, загальногістологічний), окрім того виконували ще - непрямий

стрептавидін-пероксидазний метод виявлення рівня експресії антигенів інтерлейкіну-6. Наявність морфологічних та структурних змін, виявлена реакція в плацентарній тканині 2 та більше балів слугувала критерієм для виділення новонародженого до групи ризику по внутрішньоутробному інфікуванню і була підґрунтям для проведення цілеспрямованого серологічного та молекулярного обстеження та призначенням специфічної терапії.

Спосіб пояснюється наступними прикладами.

Приклад 1

Дитина матері Філяк О.В. 27 років, історія №645 (2008) від I вагітності I пологів народилася на 40 тижні з масою тіла 2960, зріст 54 см з оцінкою по шкалі Апгар 6/6 балів. Вагітність перебігала на фоні загрози переривання в 20 тижнів та 32 тижні, носій TORCH інфекції (лікування з приводу токсоплазмозу не отримувала).

Діагноз: Асфіксія помірного ступеню. РДСП типу ДНIII ст. ЗВУР асиметрична форма. НЕК II ст. Високий ризик внутрішньоутробного інфікування.

При дослідженні плаценти непрямим стрептавидін-пероксидазним методом виявили розповсюдженість реакції 2 бали та інтенсивність реакції 3 бали. СРБ - 2+. Що стало підставою для обстеження новонародженого на токсоплазмоз. При лабораторному дослідженні отримали такі результати: антитіла до токсоплазми класів IgM - відсутні, IgG - 260 IU/ml, PCR - позитивна.

На основі лабораторного дослідження поставлено діагноз: Реалізація внутрішньоутробного інфікування: вроджений токсоплазмоз. ГИП ЦНС, синдром пригнічення. Вр. Пневмонія ДН III ст. НЕК II ст. змішаного генезу. ЗВУР асиметрична форма.

Отримані результати дали можливість рано діагностувати токсоплазмозову інфекцію у новонародженого, скорегувати лікування з включенням до схеми антипротозойних препаратів та специфічного імунотропуліну.

Приклад 2

Дитина матері Лучицька С.Ю. 25 років, історія № 518 (2008) від VI вагітності II пологів народилася на 39 тижні з масою тіла 2860, зріст 53 см з оцінкою по шкалі Апгар 7/7 балів. Вагітність перебігала на фоні ФПН, анемії легкого ступеню, раннього токсикозу. В анамнезі 3 медичні аборти та 1 самовільний викидень, носій TORCH інфекції (лікування з приводу токсоплазмозу не отримувала).

Діагноз: Реалізація внутрішньоутробного інфікування, вр. пневмонія? ДН III ст. НЕК II ст. ЗВУР асиметрична форма. Асфіксія помірного ступеню. ОГМ?. При дослідженні плаценти непрямим стрептавидін-пероксидазним методом виявили розповсюдженість реакції 1 бали та інтенсивність реакції 2 бали. СРБ - 3+. Позитивний непрямий стрептавидін-пероксидазний тест став підставою для обстеження новонародженого на токсоплазмоз. При лабораторному дослідженні отримали такі результати: антитіла до токсоплазми класів IgM - відсутні, IgG - 60 IU/ml, PCR - позитивна. На основі лабораторного дослідження поставлено діагноз: Реалізація внутрішньоутробного інфікування: вроджений токсоплазмоз. ГИП ЦНС, синдром пригнічення. Вр. Пневмонія ДН III ст. НЕК II ст. змішаного генезу. гіпербілірубінемія, вр. гепатит? ЗВУР асиметрична форма.

Дослідження плаценти дало можливість рано запідозрити та діагностувати токсопалзмову інфекцію у новонародженого, що послугувало аргументом для корекції лікування з призначенням антипротозойних препаратів та специфічного імуноглобуліну.

Як видно з наведених прикладів, спосіб діагностики, що пропонується, сприяє ранній діагно-

стиці інфекційного статусу новонародженого. Використання даного способу діагностики токсоплазмової інфекції у новонароджених в пологових будинках сприяє ранньому виявленню захворювання та своєчасного призначення специфічного лікування, що в майбутньому зменшить ризик інвалідизації цих дітей.