



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **56380** (13) **U**
(51) МПК (2011.01)
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 ОЦІНКИ АКТИВНОСТІ ГЕНІТАЛЬНОЇ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ПУХЛИНОПОДІБНИМИ УРАЖЕННЯМИ ЯЄЧНИКІВ

1

2

(21) u201008438

(22) 06.07.2010

(24) 10.01.2011

(46) 10.01.2011, Бюл.№ 1, 2011 р.

(72) ВОВК ІРИНА БОРИСІВНА, НЕТРЕБА НЕЛІ ІВАНІВНА, КОНДРАТЮК ВАЛЕНТИНА КОСТЯНТИНІВНА, ГОРБАНЬ НАТАЛІЯ ЄВГЕНІВНА

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА ТА ГІНЕКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ"

(57) Спосіб оцінки активності генітальної герпесвірусної інфекції у жінок репродуктивного віку з пухлиноподібним ураженням яєчників, що реалізується шляхом імуноферментного дослідження крові на наявність специфічних антитіл до ВПГ-2 (IgM,

IgG), який **відрізняється** тим, що додатково здійснюється вірусологічне обстеження зскрібків з піхви, цервікального каналу, відбитків оперативного матеріалу, що дозволить не тільки виявити наявність специфічного антигену у клітинах, але і його типову локалізацію в структурних елементах клітин, з додатковим обстеженням біологічних рідин (фолікулярна рідина, перитонеальна рідина), які досліджуються на наявність специфічних антитіл, у разі виявлення одного або декількох позитивних результатів продовжують обстеження пацієнтки в динаміці, призначають комплексне лікування та рекомендації з урахуванням подальших репродуктивних намірів та з метою відновлення функції яєчників.

Корисна модель відноситься до області медицини, а саме гінекології, може бути використана для оцінки вірусологічного навантаження та своєчасної діагностики активності генітальної герпесвірусної інфекції (ГГВІ) за наявності ретенційних кіст яєчника (РКЯ).

Головними факторами, що ускладнюють своєчасну діагностику і лікування ГГВІ, є відсутність клінічних проявів захворювання і його атиповий (біля 60 %) або безсимптомний (20 %) перебіг. Класичні симптоми захворювання спостерігаються лише у 20 % хворих [Носенко Е. Н. Патогенез, диагностика и лечение функциональных кист яичников у женщин репродуктивного возраста. - Репродуктивное здоровье женщины. - 2008. - № 3 (37). - С. 46-56].

Віруси герпесу мають дивовижну здатність - властивість пантропізму, тобто можуть уражати практично всі органи і тканини чутливого організму, що обумовлює значний клінічний поліморфізм викликаних їм захворювань, а також пояснює необхідність дослідження різних біологічних середовищ для підтвердження діагнозу в кожному конкретному випадку.

Здатність до латентного стану та реактивації, можливість формування органних порушень (вірус

герпесу вбудовується в структуру людської ДНК, після чого змінюється активність деяких генів, що контролюють ріст та проліферацію клітин, що може обернутися підвищенням ризиком формування деяких пухлин). [Казмирчук В. Е., Мальцев Д. В. Клиника, диагностика и лечение герпесвирусных инфекций человека. К: Феникс, 2009. - 248 с].

Виражених симптомів клінічного перебігу РКЯ у більшості випадків також не спостерігається [Пухлиноподібні ураження яєчників (діагностика та лікування): метод. рекомен. / І. Б. Вовк, А. Г. Корнацька, В. К. Чайка та ін. - К., 2007. - 32 с; Дубровина С. О. Некоторые аспекты этиологии кист яичников. - Российский вестник акушера-гинеколога. - 2004. - № 6.; Ардус Фарес. Клиническое значение цветового доплеровского картирования в дифференциальной диагностике доброкачественной и злокачественной патологии яичников: дис. канд. мед. наук. - 14.00.01. - С. 2004. - 118 с].

Враховуючи малоінформативність клінічної симптоматики на початкових стадіях захворювання, в першу чергу хворі з РКЯ потребують обстеження для виявлення інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) із застосуванням способу, що відповідав би стандартам якості, з високою чутливістю і специфічністю, які мають бути понад

(19) **UA** (11) **56380** (13) **U**

95 % [Иванюта Л. И., Илюк Т. А. Частота и особенности течения инфекционно-воспалительных заболеваний половых органов гениталий у женщин с фолликулярными кистами яичников. - Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. - 2000. - № 2(7). - С. 15-19; Инфекции, передаваемые половым путём: руководство для врачей. - Соколовский Е. В., Савичева А. М., Домейка М. и др. - М.: Медпресс-информ, 2006. - 256 с].

Відомий спосіб діагностики герпесвірусної інфекції [патент Російської Федерації № 2192473 від 26.06.2001] - детекція вірусного геному методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), який дозволяє виявити поодинокі копії вірусної ДНК у клітинах, біологічних рідинах (кров, слина, матеріал, взятий із уретри або цервікального каналу); цей спосіб є достатньо інформативним, проте він не дає інформації про стадійність процесу, він є дорогим, його реалізація можлива лише у спеціалізованих медичних центрах за наявності відповідного обладнання.

Також відомі серологічні способи діагностики герпесвірусної інфекції [патент Російської Федерації № 2239840 від 10.04.2003, деклараційний патент України на корисну модель № 24197 від 25.06.2007] - виявлення специфічних антитіл (IgG) до вірусу простого герпесу (ВПГ), що дозволяє діагностувати лише активність хронічної (персистоючої) герпесвірусної інфекції і антигену методом імуноферментного аналізу (ІФА) (чутливість більшості відомих ІФА тест-систем для виявлення ВПГ-інфекції варіює в межах 48-98,7 % і залежить від досліджуваного матеріалу).

Найбільш близьким за технічною сутністю є спосіб діагностики ступеня активності персистувальної герпесвірусної інфекції [деклараційний патент України на корисну модель № 24197 від 25.06.2007]. Недоліком даного способу є те, що неможливо отримати дані про стан вірусологічного навантаження організму людини в цілому (береться до уваги лише один вірусологічний показник), про стадійність процесу та його активність, що унеможливує шлях для розробки індивідуального аналізу кожної окремої клінічної ситуації; це призводить до зниження ефективності лікування пацієнток.

В основу корисної моделі покладено задачу створення способу оцінки активності ГГВІ у жінок репродуктивного віку з пухлиноподібними ураженнями яєчників, в якому використана вірусологічна діагностика тканин-мішеней (тканина яєчника та тканина кістки - антиген генітального герпесу), біологічних рідин (фолікулярна та перитонеальна рідина, сироватка крові - концентрації Ig M та G до генітального герпесу) та відділів нижнього статевого тракту (зскрібки з поверхні піхви та цервікального каналу - антиген генітального герпесу), медична ефективність запропонованого способу полягає у максимально всебічному урахуванні стану взаємовідносин системи «збудник - організм жінки» з метою оцінки вірусологічного навантаження, що дає змогу зробити вибір адекватного індивідуального алгоритму ведення клінічного випадку з урахуванням подальших репродуктивних намірів та відновлення функції яєчників.

Поставлене завдання способу оцінки активності генітальної герпесвірусної інфекції у жінок репродуктивного віку з пухлиноподібним ураженням яєчників вирішується шляхом імуноферментного дослідження крові, згідно корисної моделі додатково здійснюється вірусологічне обстеження зскрібків з піхви, цервікального каналу, відбитків оперативного матеріалу з виявленням типової локалізації в структурних елементах клітин, біологічних рідин (фолікулярна рідина, перитонеальна рідина, сироватка крові) з метою виявлення специфічного герпетичного антигену ВПГ-2, у разі виявлення одного або декількох позитивних результатів продовжувалось обстеження пацієнтки в динаміці, призначалися комплексне лікування та рекомендації з урахуванням подальших репродуктивних намірів та з метою відновлення функції яєчників.

Спосіб реалізується наступним чином: інтраопераційно проводиться забір зразків тканин від хворої, у якій під час передопераційного обстеження верифіковано (за УЗ-даними, бімануальне дослідження) пухлиноподібне ураження яєчника - функціональну кісту (кісту жовтого тіла чи фолікулярну кісту); зразки матеріалу, потрапляючи до лабораторії вірусології, приймаються до підготовки проведення досліджень, а саме:

- використовується метод імунофлуоресценції Кунса в прямій модифікації з використанням типоспецифічного флуоресцентного імуноглобуліну до вірусу герпесу ВПГ-2 (піхва, цервікальний канал); оцінка проводиться в залежності від вираженості ступеня люмінесценції препарату ("++++", "+++", "++" - позитивна проба; "+" - рекомендовано до обстеження в динаміці; відсутність світіння - як негативний результат). Метод дозволяє не тільки виявити наявність специфічного антигену у клітинах, але і його типову локалізацію в структурних елементах клітин;

- використовується непрямий метод Кунса в модифікації із застосуванням мічених флуоресціюючим барвником моноклональних антитіл до ВПГ-2 (капсула кістки, тканина яєчника), які містять лише одну хімічно однорідну популяцію антитіл, комплементарну специфічній детермінанті антигену, що дозволяє здійснювати тонку диференціацію білків, і результат дослідження оцінюється за допомогою люмінесцентного мікроскопу як позитивний за наявності зміни зеленого кольору хемілюмінесценції мічених моноклональних антитіл, властивого їм у незв'язаному з антигенами стані, на червоний у випадку створення комплексу антиген-антитіло. Використовуються люмінесцентні мікроскопи МЛ-2А, ЛЮМАМ-II;

- серологічний метод дозволяє оцінити характер та напруженість гуморального імунітету проти герпесвірусних агентів (досліджувались; сироватка крові, фолікулярна рідина, перитонеальна рідина на наявність специфічних антитіл до ВПГ-2 (IgM, IgG)). Використовуються імуноферментні тест-системи фірми "Novum diagnostica" (Німеччина) та стриповий імуноферментний аналізатор "Stat fax-300" (США), при довжині хвилі 450 нм. Інтерпретація даних - порівняння показників з референтними значеннями (див. таб.):

Таблиця

Референтні значення	Інтерпретація
10NTU	мітка відсічки
9-11 NTU	"сіра зона"
<9NTU	від'ємний результат
>11NTU	позитивний результат

- комплексна оцінка отриманих показників. У разі виявлення одного або декількох позитивних результатів продовжувалось обстеження пацієнтки в динаміці, призначалися комплексне лікування та рекомендації з урахуванням подальших репродуктивних намірів та з метою відновлення функції яєчників.

Сутність заявленого способу пояснюється наступними прикладами:

Приклад 1. Хвора А., 32 р., прооперована з приводу «Безплідність - II. Хронічний двобічний сальпінгіт. Спайковий процес органів малого тазу. Обтяжений гінекологічний анамнез (позаматкова вагітність в анамнезі)».

До проведення хірургічного лікування хвора отримала комплексну протизапальну терапію без противірусного компоненту. За УЗ-даними - кіста жовтого тіла лівого яєчника.

Інтраопераційно отримано наступний матеріал: зскрібок з поверхні цервікального каналу - "++"; з бокової стінки піхви - "+++"; тканина капсули кісти жовтого тіла - "++++" (зміна кольору препарату на червоний); перитонеальна рідина - Ig M - 15,0 (позитивний результат), Ig G - 57,0 (різко позитивний результат); сироватка крові - Ig M - 21,0 (позитивний результат), Ig G - 50,0 (різко позитивний результат).

Вищевказані зміни були розцінені, як наявність системного активного герпетичного процесу (реінфекція або реактивація), після чого призначено

відповідне комплексне противірусне лікування (препарати як системної, так і місцевої дії) та дообстеження статевого партнера.

Приклад 2. Хвора Р., 29 р., прооперована з приводу «ФК правого яєчника. Хронічний двобічний сальпінгіт. Правобічний сактосальпінкс. Спайковий процес органів малого тазу». З анамнезу відомо про випадки появи герпетичних висипань на великих статевих губах біля 4-х місяців тому.

Інтраопераційно отримано наступний матеріал: зскрібок з поверхні цервікального каналу - негативний; з бокової стінки піхви - "+"; тканина ураженого яєчника - негативна (відсутність зміни неспецифічного зеленуватого світіння); капсула фолікулярної кісти - "++" (позитивний результат - поява типового червоного світіння, але локально); фолікулярна рідина - Ig M - 2,0 (негативний результат), Ig G - 1,0 (негативний результат); сироватка крові - Ig M - 7,0 (негативний результат), Ig G - 15,0 (позитивний результат).

Вищевказані зміни були розцінені, як наявність латентної форми герпесвірусної інфекції, після чого призначена загальнозміцнююча, імуномодуюча терапія в період першого етапу післяопераційної реабілітації з рекомендаціями щодо обстеження в динаміці.

Таким чином, наведені приклади доводять, що запропонований спосіб оцінки активності генітальної герпесвірусної інфекції у жінок репродуктивного віку з пухлиноподібним ураженням яєчників має високу клінічну інформативність, діагностичну і прогностичну значущість. Перевагами запропонованого способу є невисока вартість реактивів та обладнання і можливість дослідження одномоментного отриманих проб різних біологічних зразків для отримання більш детальної інформації про фазність та глибину ураження герпесвірусом організму жінки.