



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **76652** (13) **U**  
(51) МПК  
**G01N 33/48** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2012 07884</b>	(72) Винахідник(и): <b>Литвиненко Наталія Володимирівна (UA), Гладка Вікторія Михайлівна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>26.06.2012</b>	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.01.2013</b>	(73) Власник(и): <b>Литвиненко Наталія Володимирівна, вул. Сінна, 12, м. Полтава, 36000 (UA), Гладка Вікторія Михайлівна, вул. Залізна, 15, кв. 85, м. Полтава, 36034 (UA)</b>
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.01.2013, Бюл.№ 1</b>	

## (54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ТА РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ГЕМОРАГІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ЕНЦЕФАЛІТІВ, ПОВ'ЯЗАНИХ З АКТИВАЦІЄЮ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ

### (57) Реферат:

Спосіб діагностики та прогнозування розвитку геморагічного синдрому у хворих на енцефаліти, пов'язані з активацією герпетичної інфекції, який включає дослідження показників системи гемостазу, причому для прогнозування та діагностики геморагічного синдрому необхідно визначати наступні показники системи коагуляційного гемостазу: тромбіновий час, протромбіновий час, активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), активність протеїну С та антитромбіну III, концентрацію розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) та показники судинно-тромбоцитарного гемостазу: висоту агрегації тромбоцитів, кут агрегації, сумарний індекс агрегації тромбоцитів (СІАН).

UA 76652 U



Запропонований спосіб стосується галузі медицини, а саме неврології.

Проблема інфекційних захворювань нервової системи є найменш вивченою в сучасній медицині. Це зумовлено відсутністю чіткого уявлення про механізми взаємодії інфекційного агента з нервовою системою, патогенез запального процесу, стан імунної системи (Ярош О.О.-2002 р). Зростанню кількості хворих на нейроінфекції сприяє погіршення екологічної та економічної ситуації в цілому в Україні. Важливою є і та обставина, що дані захворювання виникають на імунодефіцитній основі, яка визначає особливості клінічного перебігу та наслідки запального процесу (Деконенко Е.П.-1999-2010). Інфекційні захворювання нервової системи також займають друге місце серед причин первинної інвалідизації населення, поступаючись

лише судинній патології головного мозку (Ярош О.О.-2003).  
 Все частіше клініка енцефалітів, пов'язаних з активацією герпетичної інфекції (ГІ), ускладнюється геморагічним синдромом, що підтверджується показниками люмбальної пункції, нейровізуалізації, патолого-анатомічними даними. Гострі форми ГІ можуть дебютувати як гострі порушення мозкового кровообігу за геморагічним типом з усіма клінічними, лабораторними та інструментальними підтвердженнями геморагії (Зозуля І.С.-2003). Геморагічний синдром значно обтяжує клінічний перебіг енцефалітів, пов'язаних з активацією ГІ, обумовлює вираженість неврологічної симптоматики, впливає на терміни видужання пацієнтів та наявність неврологічного дефіциту у відновному періоді. Вірусна інфекція впливає на ендотелій судин мікроциркуляторного русла, викликаючи споживання факторів згортання крові, що зменшує коагуляційний потенціал організму, призводить до порушень мікроциркуляції в поєднанні з синдромом дисемінованого внутрішньосудинного згортання (Барштейн Ю.А., Кононенко В.В., Ярош О.А.// - 2003).

Відомі способи діагностики геморагічних ускладнень:

Спосіб прогнозування розвитку перинатальних інтракраніальних крововиливів (Пат. UA № 10195, МПК А61В 10/00. Спосіб прогнозування розвитку перинатальних інтракраніальних крововиливів у новонароджених дітей/ Автори: Калюжка О.О., Траверсе Г.М.; № u200502005; заявл. 04.03.2005, опубл. 15.11.2005 бюл. № 11);

Спосіб профілактики перинатальних втрат від геморагічних ускладнень (Пат. № 31685 UA, МПК А61К 31/122. Спосіб профілактики перинатальних втрат від геморагічних ускладнень нетравматичного ґенезу у недоношених новонароджених/ Автори: Нагорна В.Ф., Гонта Р.І., Одеський державний медичний університет; № а200711246, заявл. 1.10.2007, опубл. 27.04.2009, бюл. № 8);

Спосіб експрес-діагностики (Пат. № 6661 UA, МПК А61В 17/32, G01N 33/487. Спосіб експрес-діагностики позачеревних крововиливів/ Автори: Замятін П.М., Блажевський М.Є., Гасанов Н.Г., Каплін Г.І.; Харківський державний приладобудівний завод ім. Т.Г. Шевченка; № 20041008706, заявл. 25.10.2004, опубл. 16.05.2005, бюл. № 5);

Оцінка впливу втручання на перебіг захворювань у неонатальному періоді (Пат. № 32812, МПК А61В 13/00, А61М 25/00. Спосіб оцінки впливу терапевтичних втручання на прогнозування перебігу специфічних для неонатального періоду захворювань у недоношених дітей з високим ризиком внутрішньошлункових крововиливів (ВШК)/ Автори: Чуйко М.М., Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького. № u200802285, заявл. 22.02.2008, опубл. 26.05.2008, бюл. № 10.

Найбільш близьким до запропонованого є спосіб ранньої діагностики внутрішньошлункових крововиливів (Пат. № 55468, МПК G01N 27/26. Спосіб ранньої діагностики внутрішньошлункових крововиливів в перші 72 години життя у недоношених новонароджених дітей/ Автори: Чуйко М.М., Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького; № u201008163, заявл. 30.06.2010, опубл. 10.12.2010, бюл. № 23), який включає чотириразове визначення концентрації протеїну S-100 у сироватці крові твердофазним імуноферментним методом (концентрація протеїну S-100 понад 3,91±0,62 нг/л свідчить про наявність ВШК у перші 72 години життя).

Недоліки способу полягають в тому, що спосіб розрахований на новонароджених дітей, при цьому на аналіз беруть сироватку крові, отриманої з вени пуповини та з периферичної вени на 1-й, 2-й, 3-й день життя. Зазначений спосіб є непридатним для прогнозування та ранньої діагностики геморагічного синдрому (а саме субарахноїдальних та внутрішньомозкових, внутрішньошлункових крововиливів) у пацієнтів з енцефалітами, що пов'язані з активацією герпетичної інфекції.

В основу корисної моделі поставлена задача розробити спосіб прогнозування та ранньої діагностики геморагічних ускладнень енцефалітів, що пов'язані з активацією герпетичної інфекції, за допомогою визначення параметрів системи гемостазу.

Поставлена задача вирішуватися шляхом створення способу прогнозування та ранньої діагностики геморагічних ускладнень енцефалітів, що пов'язані з активацією герпетичної інфекції, який включає дослідження показників системи гемостазу і відрізняється тим, що для прогнозування та діагностики геморагічного синдрому необхідно визначати наступні показники системи коагуляційного гемостазу: тромбіновий час, протромбіновий час, активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), активність протеїну С та антитромбіну III, концентрацію розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) та показники судинно-тромбоцитарного гемостазу: висоту агрегації тромбоцитів, кут агрегації, сумарний індекс агрегації тромбоцитів (CIAT). Запропонований спосіб був використаний для обстеження 106 пацієнтів, хворих на енцефаліт, що проходили обстеження і лікування на базі неврологічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні. За матеріалами дослідження захищено кандидатську дисертацію на тему "Особливості перебігу та стан системи гемостазу у пацієнтів з енцефалітами при активації герпетичної інфекції". Диплом кандидата наук ДК № 065462 виданий рішенням президії Вищої атестаційної комісії України від 23 лютого 2011 року (протокол № 17-09/2). В роботі доведені достовірні гіпокоагуляційні зміни у хворих на енцефаліти, пов'язані з активацією герпетичної інфекції: подовження тромбінового і протромбінового часу, подовження АЧТЧ (маркеру гіпокоагуляції), підвищення рівня РФМК (маркеру синдрому ДВЗ), достовірне зростання активності антитромбіну III та протеїну С. В системі судинно-тромбоцитарного гемостазу визначалося достовірне зниження значень CIAT, зменшення кута агрегації та висоти агрегації. Дані зміни в системі мікроциркуляторного гемостазу свідчили про зниження здатності тромбоцитів до агрегації (при відсутності кількісних змін тромбоцитів) у пацієнтів із енцефалітами, пов'язаними з активацією ГІ. При дослідженні системи коагуляційного гемостазу у хворих на енцефаліти, пов'язані з ГІ, відбулись більш поглиблені гіпокоагуляційні зміни порівняно з групою хворих на енцефаліти неуточненої етіології.

Таким чином, у хворих на енцефаліти, пов'язані з активацією герпетичної інфекції, та енцефаліти неуточненої етіології визначені гіпокоагуляційні зміни в системі коагуляційного гемостазу з ознаками напруження антикоагулянтного потенціалу та появою позитивних тестів на паракоагуляцію. При цьому достовірні зміни в системі мікроциркуляторного гемостазу зі зниженням агрегаційних здібностей тромбоцитів виявлялися виключно у хворих на енцефаліти, пов'язані з активацією герпетичної інфекції, і сприяли виникненню клінічних проявів геморагічного синдрому.

Приклад:

Хвора Н., 44 роки, була прийнята до неврологічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні 13.11.2006 р. з діагнозом: субарахноїдальний крововилив. Захворіла гостро 3 дні тому з підвищення температури до 38,5 °С, головного болю, загальної слабкості, лікувалась амбулаторно з приводу ГРВІ. 13.11.2006 р. з'явився генералізований епіанапад, швидкою допомогою доставлена в лікарню. При огляді: стан тяжкий, шкірні покриви бліді, температура тіла 37,2 °С, АТ 130/80 мм рт. ст. Оглушена, доступна формальному контакту, швидко виснажується, дезорієнтована в місці, часі, не впізнає рідних. Зіниці D=S, не доводить очні яблука назовні, очні щілини D=S, горизонтальний ністагм в обидві сторони, опущений правий кут рота, язик по середній лінії. Рефлекси глотковий та з м'якого піднебіння знижені, субкортикальні рефлекси (++) , тонус м'язів підвищений за пластичним типом в правій руці, феномен Янишевського з 2-х сторін, рефлекси з верхніх кінцівок D>S, черевні D<S, колінні S>D, ахіллові S>D. Симптом Бабінського (+) з 2-х сторін. Ригідність м'язів потилиці (+), симптом Керніга (++) . За час перебування в стаціонарі у хворої було зафіксовано 2 генералізовані епіанапади. Діагностична люмбальна пункція від 13.11.2006 р.: тиск СМР 350 мм вод. ст., білок 0,183 г/л, лімфоцити 2 % в полі зору, еритроцити 20-25 в полі зору, свіжі, незмінені. В СМР методом ПЛР виявлена ДНК ВПГ/2. В крові методом ІФА виявлено IgM до ВПГ1/2. Коагулограма від 13.11.2006 р.: фібриноліз 170 хвилин, час рекальцифікації 180 с, час фібринолізу 235 хвилин, час рекальцифікації 194 с тромбіновий час - 13 с, протромбіновий час - 24 с, етаноловий тест - позитивний, β-нафтоловий тест - негативний, фібриноген - 1,85 г/л, антитромбін III-23 с, АЧТЧ - 58 с, протеїн С - 1,5 ум.од., РФМК - 4 мг/100 мл, висота агрегації - 4,5 см, час агрегації - 9 хвилин, кут агрегації - 38°, CIAT - 57,5 %, латентний час агрегації - 30 с. 13.11.2006 р. проведена МРТ головного мозку: в підкіркових відділах лівої скроневої ділянки гіперінтенсивна зона 3,4×1,6см з мілкими гіпоінтенсивними включеннями на T2-зважених зображеннях, справа - гіперінтенсивне на T2 вогнище в лобно-скроневої ділянці 1,5×1см. Висновок: вогнища енцефаліту з мілкими крововиливами в підкіркових відділах лівої скроневої та в правій лобно-скроневої ділянках.

Клінічний діагноз: Гострий менінгоенцефаліт (пов'язаний з активацією ВПГ1/2) з геморагічним компонентом, з гіпертензивно-лікворним синдромом, аміостатичним та епілептичним синдромами, двобічною рефлексорно-пірамідною недостатністю.

Запропонований спосіб прогнозування та ранньої діагностики геморагічних ускладнень енцефалітів, що пов'язані з активацією герпетичної інфекції, за допомогою визначення параметрів системи гемостазу, дозволяє суттєво покращити прогнозування та діагностику геморагічного синдрому, який значно обтяжує перебіг енцефалітів, а також своєчасно вжити терапевтичні заходи.

10

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики та прогнозування розвитку геморагічного синдрому у хворих на енцефаліти, пов'язані з активацією герпетичної інфекції, який включає дослідження показників системи гемостазу, який **відрізняється** тим, що для прогнозування та діагностики геморагічного синдрому необхідно визначати наступні показники системи коагуляційного гемостазу: тромбіновий час, протромбіновий час, активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), активність протеїну С та антитромбіну III, концентрацію розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) та показники судинно-тромбоцитарного гемостазу: висоту агрегації тромбоцитів, кут агрегації, сумарний індекс агрегації тромбоцитів (СІАН).

20

---

Комп'ютерна верстка Л. Купенко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601