



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **71767** (13) **U**
(51) МПК
G01N 33/52 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 00509	(72) Винахідник(и): Чайка Володимир Кирилович (UA), Яковлева Ельвіра Борисівна (UA), Желтоноженко Лариса Володимирівна (UA), Сергієнко Марина Юріївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 17.01.2012	(73) Власник(и): ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М. ГОРЬКОГО, пр. Ілліча, 16, м. Донецьк, 83003 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.07.2012	(74) Представник: Короткіх Ліна Михайлівна, реєстр. №43
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2012, Бюл.№ 14	

(54) СПОСІБ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ РЕЦИДИВУ ЦЕРВІЦИТУ У ДІВЧАТОК-ПІДЛІТКІВ

(57) Реферат:

Спосіб ранньої діагностики рецидиву цервіциту у дівчаток-підлітків шляхом кольпоскопічного дослідження змін епітелію шийки матки та цитологічного вивчення проби цервікального епітелію. Згідно зі способом, додатково визначають рівні імуноглобулінів А та G, а також альбуміну, церулоплазміну та трансферину в пробі цервікального слизу пацієнтки.

UA 71767 U

Корисна модель належить до медицини, точніше до дитячої гінекології, і може бути використана для ранньої діагностики рецидиву цервіциту у дівчаток пубертатного віку.

Цервіцит - запалення слизової оболонки шийки матки (екзо- та ендцервіксу). Перебіг хвороби часто супроводжують псевдоерозії шийки матки, ектропіон, кольпіт, ендометрит, сальпінгіт й інші захворювання статевих системи. При цьому хвороба може передувати вказаним запальним захворюванням, виникати одночасно або після ураження інших відділів статевих системи. Збудниками запалення при цервіциті можуть бути стафілококи, стрептококи, кишкова флора й ін. В цервікальний канал можуть проникати хламідії, трихомонади, віруси, гриби (кандидоз), мікоплазми.

Сучасні дослідження показали, що рецидивуючі фонові захворювання шийки матки, до яких належить і цервіцит, є причиною розвитку передракового процесу та раку шийки матки, призводять до значного зниження фертильності у жінок репродуктивного віку. Найбільший внесок в рецидивування фонових процесів вносять асоціації вірусних і бактеріальних інфекцій, лікування яких недостатньо ефективне (Р.Т. Адамян // Вопросы ОНКОЛОГИИ.-2002. - Т.48, №3. - С.377-379).

Особливу небезпеку рецидивуючі цервіцити завдають підлітковому організму, призводячи до розвитку тяжких патологій статевих системи та подальшого безпліддя (Немченко О.И., Плиева З.А, Уварова Е.В. Урогенитальный хламидиоз у девочек (обзор литературы) // Гинекология.-2004. - Т. 6, № 1). Актуальною в цьому сенсі є рання діагностика рецидиву цервіциту у дівчаток пубертатного віку, завдяки якій вчасно почате лікування буде ефективним та безпечним для дівочого організму, що росте.

Відомий, вибраний за найближчий аналог, спосіб ранньої діагностики рецидиву цервіциту у дівчаток-підлітків шляхом кольпоскопічного дослідження змін епітелію шийки матки та цитологічного вивчення проби цервікального епітелію (Роговская СИ., Подзолкова Н.М., Бадалова Л.А. Оценка методов диагностики поражений шейки матки с клинических и экономических позиций // Репродуктивная эндокринология.-2011. - №1. - С. 17-20).

Недоліком відомого способу ранньої діагностики є її низька точність. Причиною недоліку відомого способу-аналога є обмеження лише якісною оцінкою стану слизової оболонки цервікального каналу у дівчаток-підлітків.

В основу корисної моделі поставлено задачу в способі ранньої діагностики рецидиву цервіциту у дівчаток-підлітків шляхом застосування методу визначення місцевого імунітету на ранньому етапі захворювання забезпечити кількісну оцінку стану шийки матки дівчинки та цервікального каналу, зокрема. Комплексна (якісна та кількісна) оцінка стану слизової оболонки цервікального каналу та цервікального слизу на 34 % підвищує точність ранньої діагностики рецидиву цервіциту у дівчаток-підлітків, дозволяє своєчасно провести точну, ощадливу та безпечну для організму дитини терапію.

Поставлена задача вирішується тим, що створено спосіб ранньої діагностики рецидиву цервіциту у дівчаток-підлітків шляхом кольпоскопічного дослідження змін епітелію шийки матки та цитологічного вивчення проби цервікального епітелію.

Новим у створеному способі є те, що додатково визначають рівні імуноглобулінів А та G, а також альбуміну, церулоплазміну та трансферину в пробі цервікального слизу пацієнтки, і в разі підвищення порівняно з фізіологічною нормою хоча б одного визначеного показника діагностують рецидив цервіциту у дівчинки-підлітка на ранній стадії розвитку патологічного процесу.

Між сукупністю суттєвих ознак корисної моделі й технічним результатом, якого можна досягти при її реалізації, існує причинно-наслідковий зв'язок.

Фізіологічні захисні механізми - "затвори" геніталій, які найбільш досконалі в період статевої зрілості, у дівчаток в нейтральному періоді розвитку анатомічно та функціонально не сформовані. Плоский епітелій, що покриває піхву, складається з невеликої кількості шарів (5-8), клітини його не ороговілі. Гіпоестрогенія дитячого віку сприяє зниженню кислотності середовища і, крім того, у дітей ектоцервікс часто вистелений циліндричним епітелієм, який значно легше долають інфекційні агенти. Піхва дівчинки, заселена умовно-патогенними мікроорганізмами (зазвичай епідермальним стафілококом), має лужну реакцію. Лише у новонароджених вагінальна мікрофлора, а отже, і кислотність наближаються до такої у дорослих жінок. Обумовлено це материнськими естрогенами, які отримані трансплацентарно та зберігаються протягом перших 3 тижнів життя. Автономні імунні механізми захисту: імуноглобуліни класів А та G (IgA, IgG), лізоцим, які продукує ектоцервікс шийки матки, система комплементу, фагоцитоз, що здійснюють універсальний антиінфекційний захист, у дівчаток в пубертатний період знаходяться в стадії функціонального становлення й їхня захисна роль

недостатня. (Немченко О.И., Плиева З.А., Уварова Е.В. Урогенитальный хламидиоз у девочек (обзор литературы) // Гинекология.-2004.- Т. 6, № 1).

Рання діагностика й успішне лікування рецидивів цервіциту у дівчаток-підлітків можливі за наявності чітких уявлень про стан слизової оболонки шийки матки, цервікального каналу й імунологічного гомеостазу шийки матки в цьому віці.

За відомим способом-аналогом ранню діагностику рецидиву цервіциту у дівчаток-підлітків здійснюють шляхом кольпоскопічного дослідження змін епітелію шийки матки та цитологічного вивчення проби цервікального епітелію. Недоліком відомого способу ранньої діагностики є її низька точність через недостатню чутливість методу, оскільки кольпоскопічна картина слизової оболонки на ранній стадії захворювання у дитини малоінформативна, а патогенні організми навіть в незначній кількості в цервікальному каналі можуть призводити до розвитку інфекційного процесу. При кольпоскопії визначають дифузну гіперемію, наявність судинних петель, іноді з вогнищевим їх розташуванням, набряк слизової оболонки, особливо навколо цервікального каналу. Кольпоскопія дозволяє вивчити характер супутніх патологічних процесів (ерозія, псевдоерозія та ін.). На ранній стадії цервіциту дані цитологічних досліджень також малоінформативні. При цитологічному дослідженні мазків визначаються відторгнуті клітини циліндричного та багат шарового плоского епітелію. Рання діагностика цервіциту не може бути точною, якщо її здійснено лише за результатами кольпоскопічного та цитологічного досліджень. Тому для уточнення діагнозу необхідні додаткові кількісні дослідження.

Причиною повторного інфікування та рецидивування статевих інфекцій і цервіцитів є порушення локальної антиінфекційної резистентності слизових оболонок шийки матки на тлі розвитку вторинного імунodefіциту, отже зміну ключових показників локального імунного стану шийки матки можна інтерпретувати як маркери рецидиву цервіциту, що починається (Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. - С-Пб.: ООО "Издательство Фолиант", 2002.-542 с). Імунологічний гомеостаз шийки матки забезпечують: 1) властивості слизової пробки, 2) адаптивний імунітет (лімфоїдна тканина, асоційована зі слизовими оболонками), 3) захисно-приспосувальні реакції слизового та підслизового шарів цервікального каналу; 4) біофізика руху різних шарів слизової пробки. Порушення взаємодії перерахованих факторів, що забезпечують в сукупності імунологічну компетентність шийки матки, призводить до зриву імунологічного гомеостазу. Все це сприяє розвитку рецидиву цервіциту (Мураков СВ. Оптимизация лечения рецидивирующего хламидийного цервицита на фоне деформации шейки матки / Автореф. дис. ... к.мед.н. - М.: 2011.-25 с.).

Спосіб, що заявляється, використовує принципово новий підхід до дослідження стану цервікального каналу та шийки матки. Щоб забезпечити кількісну оцінку стану шийки матки дівчинки та цервікального каналу, зокрема, застосовано визначення імунологічного гомеостазу шийки матки. Комплексна (якісна та кількісна) оцінка стану слизової оболонки цервікального каналу та цервікального слизу на 34 % підвищує точність ранньої діагностики рецидиву цервіциту у дівчаток-підлітків, дозволяє своєчасно провести точну, ощадливу та безпечну для організму дитини терапію.

Суттєвою ознакою способу діагностики, що заявляється, є вибір діагностичних маркерів місцевого імунітету, а саме: рівнів IgA, IgG, альбуміну, церулоплазміну та трансферину в пробі цервікального слизу пацієнтки.

Шийка матки має локальний захист, виробляє IgA і IgG (тобто не залежить від проникності гістогематологічного бар'єру). IgA і IgG переважно надходять у піхву з крові або частково синтезуються у слизовій оболонці піхви. Система локального гуморального імунного захисту, важливим компонентом якої є секреторний IgA, що продукується клітинами слизової оболонки піхви і шийки матки, слугує потужною перешкодою інфікування внутрішніх статевих органів. Антитіла можуть бути прямою перешкодою прикріплення бактерій або вірусів до поверхні слизової оболонки шийки матки, активізувати каскад комплементу у знищенні чутливих мікроорганізмів, посилювати поглинання або руйнування мікробів фагоцитарними клітинами. Присутність секреторного IgA корелює зі стійкістю до інфікування різними патогенами бактеріальної, вірусної та грибової природи.

Піхвовий вміст складається з рідинного та клітинного компонентів, слизу, транссудату, десквамованого епітелію піхви та матки, лейкоцитів і мікроорганізмів. Процес утворення піхвового вмісту відносно постійний і становить від 0,7 до 4,5 мл/добу. За кількістю альбуміну в цервікальному слизі, що продукується цервікальними залозами, можна побічно судити про проникність клітинних мембран для деяких імунологічних субстратів. Середня кількість білка у піхвовій рідині становить 18 мг/л. При електрофоретичному поділі визначаються альбумін, церулоплазмін, IgA, IgG, трансферин та ін. Ці компоненти являють собою самостійну систему природного імунітету. Дослідним шляхом доведено, що підвищення вибраних показників

місцевого імунітету в шийці матки є першим раннім сигналом рецидиву запального процесу в цервікальному каналі дівчинки-підлітка.

Ефективність ранньої діагностики рецидиву цервіциту у дівчаток-підлітків за заявленим способом доведена шляхом клінічних досліджень. В дитячій гінекологічній клініці були проведені дослідження стану слизової оболонки шийки матки, цервікального каналу та цервікального слизу у 30 дівчаток у пубертатному віці. Критеріями відбору були: вік від 15 до 18 років, задовільний стан соматичного здоров'я, перенесене та проліковане захворювання на цервіцит в анамнезі, відсутність будь-яких клінічних проявів цервіциту на момент дослідження. Кожній дівчинці в період ремісії визначили рівні IgA, IgG, альбуміну, церулоплазміну та трансферину (фізіологічна норма). Через 2 місяці після закінчення лікування останнього рецидиву цервіциту та визначення фізіологічної норми показників місцевого імунітету з метою ранньої діагностики рецидиву цервіциту щодо всіх 30 дівчаток-підлітків провели діагностичні заходи за відомим способом-прототипом, а саме: кольпоскопічне дослідження змін епітелію шийки матки та цитологічне вивчення проби цервікального епітелію. За проведеними якісними дослідженнями 16 піддослідних дівчаткам-підліткам із 30 обстежених за відомим способом-прототипом поставили діагноз рецидиву цервіциту на ранній стадії розвитку патологічного процесу.

Надалі щодо цих же 30 піддослідних дівчаток-підлітків провели додаткові діагностичні заходи за способом, що заявляється: додатково визначили рівні IgA, IgG, альбуміну, церулоплазміну та трансферину в пробі цервікального слизу пацієнтки. При цьому, за комплексним (якісним і кількісним) дослідженням за способом, що заявляється, рецидив цервіциту на ранній стадії розвитку патологічного процесу діагностували у 17 із 30 піддослідних дівчаток-підлітків. Через 12 місяців після проведеної ранньої діагностики всіх 30 піддослідних дівчаток-підлітків обстежили та встановили: із 16 дівчат, яким за відомим способом-аналогом діагностували рецидив цервіциту на ранній стадії, дійсно захворіли впродовж року 12. Щодо 4-х дівчаток із 16 діагноз виявився хибним. Серед 14 пацієнток, яких за відомим способом-аналогом визнано здоровими, захворіли впродовж року четверо. Отже, з 30 продіагностованих за відомим способом-аналогом дівчаток справдився діагноз в 12 випадках (60 %). А з 17 дівчаток-підлітків, яким за способом, що заявляється, встановлено діагноз рецидиву цервіциту, справдився він впродовж року у 16 пацієнток (94 %). Одержані дані занесено до таблиці.

Таблиця

Порівняльна ефективність відомого та заявленого способів ранньої діагностики рецидиву цервіциту у дівчаток-підлітків (n=30)

Спосіб діагностики	Число пацієнток, яким встановлено ранній діагноз рецидиву цервіциту	Число пацієнток, які захворіли на цервіцит впродовж року	Точність діагностики, %
аналог	16 із 30	12 із 16 та 4 із 14	60
заявлений	17 із 30	16 із 17	94

Таким чином, пропонований спосіб ранньої діагностики рецидиву цервіциту у дівчаток-підлітків дозволяє досягти підвищення її точності з 60 % до 94 %. Своєчасний якісний і кількісний моніторинг стану статевих шляхів дівчинки-підлітка дозволяє вчасно, ефективно та найбільш безпечно провести етіотропну терапію рецидиву цервіциту.

Спосіб ранньої діагностики, що заявляється, здійснюють таким чином.

Після перенесеного та пролікованого захворювання на цервіцит дівчинці-підлітку в період ремісії визначають рівні IgA, IgG, альбуміну, церулоплазміну та трансферину для встановлення фізіологічної норми показників. Під час профілактичного огляду через 2 місяці після проведеного лікування дівчинці проводять ранню діагностику рецидиву цервіциту. Для цього за відомою методикою їй виконують кольпоскопічне дослідження змін епітелію шийки матки та цитологічне вивчення проби цервікального епітелію (Чайка В.К., Яковлева Е.Б., Корнієнко СМ. та ін. Захворювання шийки матки. - Донецьк, 2011. - С.41-84). Потім стерильним шпателем із зовнішнього зіву шийки матки забирають зразок цервікального слизу й аналізують його за відомим методом простої радіальної імунодифузії за Mancini et al. (Фримель Х., Брок И. Основы иммунологии: Пер. с нем. - М: Мир, 1986.-254с.) зі стандартними вітчизняними антисироватками до IgA та IgG. Для вивчення білкового складу цервікального слизу використовують інструкцію фірми-виробника, набір реактивів й аналізатор марки "Kone-Progress-Plus" (Фінляндія) та визначають рівні альбуміну, церулоплазміну, трансферину. Одержані дані аналізують і в разі

підвищення порівняно з фізіологічною нормою хоча б одного визначеного показника діагностують рецидив цервіциту у дівчинки-підлітка на ранній стадії розвитку патологічного процесу.

Наводимо конкретні приклади реалізації способу ранньої діагностики рецидиву цервіциту у дівчаток-підлітків, що заявляється.

Приклад 1. Дівчинка-підліток С, 17 років, звернулась до дитячого гінеколога клініки медичних проблем сім'ї зі скаргами на білі виділення зі статевих шляхів. Із анамнезу: місячне з 13 років, регулярне, безболісне, статеві стосунки з 14,5 років, має хронічні хвороби - тонзиліт і стоматит із частими загостреннями. Рік тому дівчинку С лікували з приводу загострення цервіциту та дисбіозу піхви. Лікування пройшло успішно, що було підтверджено контрольними дослідженнями: полімеразна ланцюгова реакція із тестовим набором реагентів "Фемофлор" (виробник НПО ДНК-Технологія) підтвердила нормоценоз піхвових виділень, а кольпоскопія - нормальний стан епітелію шийки матки. В стадії ремісії дівчинці С. в пробі цервікального слизу були визначені показники місцевого імунітету: IgA дорівнював 3,25 г/л, IgG-15,0 г/л, рівень альбуміну - 49,1 %, церулоплазміну - 1,7 ммоль/л, трансферину - 2,5 г/л. Ці значення показників були прийняті за фізіологічну норму для дівчинки С. Через 2 місяці з метою ранньої діагностики рецидиву цервіциту дівчинці провели дослідження за способом, що заявляється. Для цього за відомою методою їй виконали кольпоскопічне дослідження змін епітелію шийки матки та цитологічне вивчення проби цервікального епітелію. Результати були малоінформативними. Для уточнення діагнозу стерильним шпателем із зовнішнього зіву шийки матки взяли зразок цервікального слизу та проаналізували його за відомим методом простої радіальної імунодифузії за Mancini зі стандартними вітчизняними антисироватками до IgA та IgG. Використовуючи набір реактивів й аналізатор марки "Kone-Progress-Plus" визначили рівні альбуміну, церулоплазміну, трансферину. Одержані дані порівняли з показниками, що відповідають фізіологічній нормі: IgA-4,21 г/л (в нормі - 3,25 г/л), IgG-15,1 г/л (15,0 г/л), рівень альбуміну - 49,2 % (49,1 %), церулоплазміну - 1,69 ммоль/л (1,7 ммоль/л), трансферину - 3,2 г/л (2,5 г/л). Аналіз показав, що порівняно з фізіологічною нормою підвищились рівні IgA та трансферину. Дівчинці С виставили діагноз: рецидив цервіциту на ранній стадії розвитку патологічного процесу та призначили імунотривалізаційне лікування. Після проведеного лікування дівчинці повторили діагностичні дослідження за способом, що заявляється. Результати кольпоскопії та цитології показали нормальний стан епітелію шийки матки, рівні IgA, IgG, альбуміну, церулоплазміну та трансферину відповідали фізіологічній нормі. Висновок за результатами обстежень в клініці дитячої гінекології через рік після останнього лікування: дівчинка-підліток С здорова.

Приклад 2. Дівчинка-підліток Л., 16 років, звернулась до дитячого гінеколога клініки медичних проблем сім'ї зі скаргами на білі виділення зі статевих шляхів. Із анамнезу: місячне з 12 років, регулярне, безболісне, статеві стосунки з 14 років, має хронічну хворобу - гастродуоденіт із частими загостреннями. 10 місяців тому дівчинку Л. лікували з приводу загострення цервіциту. Лікування пройшло успішно, що було підтверджено контрольними дослідженнями: результати кольпоскопії та цитології показали нормальний стан епітелію шийки матки. В стадії ремісії дівчинці Л. в пробі цервікального слизу були визначені показники місцевого імунітету: IgA дорівнював 3,22 г/л, IgG-15,1 г/л, рівень альбуміну - 50,2 %, церулоплазміну - 1,9 ммоль/л, трансферину - 2,6 г/л. Ці значення показників були прийняті за фізіологічну норму для дівчинки Л. Через 2 місяці з метою ранньої діагностики рецидиву цервіциту дівчинці провели дослідження за способом, що заявляється, як це описано в прикладі 1. Одержані дані порівняли з показниками, що відповідають фізіологічній нормі: IgA-3,21 г/л (в нормі - 3,22 г/л), IgG-16,1 г/л (15,1 г/л), рівень альбуміну - 52,0 % (50,2 %), церулоплазміну - 2,7 ммоль/л (1,9 ммоль/л), трансферину - 2,7 г/л (2,6 г/л). Аналіз показав, що порівняно з фізіологічною нормою підвищились рівні IgG, альбуміну та церулоплазміну. Дівчинці Л. виставили діагноз: рецидив цервіциту на ранній стадії розвитку патологічного процесу та призначили імунотривалізаційне лікування. Після проведеного лікування повторили діагностичні дослідження за способом, що заявляється. Результати кольпоскопії та цитології показали нормальний стан епітелію шийки матки, рівні IgA, IgG, альбуміну, церулоплазміну та трансферину відповідали фізіологічній нормі. Висновок за результатами обстежень в клініці дитячої гінекології через рік після останнього лікування: дівчинка-підліток Л. здорова.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб ранньої діагностики рецидиву цервіциту у дівчаток-підлітків шляхом кольпоскопічного дослідження змін епітелію шийки матки та цитологічного вивчення проби цервікального епітелію, який **відрізняється** тим, що додатково визначають рівні імуноглобулінів А та G, а також альбуміну, церулоплазміну та трансферину в пробі цервікального слизу пацієнтки і, в разі підвищення порівняно з фізіологічною нормою хоча б одного визначеного показника
- 10 діагностують рецидив цервіциту у дівчинки-підлітка на ранній стадії розвитку патологічного процесу.

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