



MD 1170 C2

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 1170 (13) C2
(51) Int. Cl.⁶: A 61 K 35/50

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. depozit: 97-0174 (22) Data depozit: 24.06.1997	(42) Data publicării hotărării de acordare a brevetului: 31.03.1999, BOPI nr. 3/99
(71) Solicitant: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, MD	
(72) Inventatori: Artemiev Victor, MD; Ețco Ludmila, MD; Suhih Ghenadii, RU; Kulakov Vladimir, RU	
(73) Titular: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, MD	

(54) **Metodă de tratament al infecției intrauterine a fătului**

(57) **Rezumat:**

1
Invenția se referă la medicină, și anume la
obstetrică.

5
Esența invenției constă în aceea că în trimestrul
doi al gravidității se administrează o suspensie
omogenizată a țesutului corion-sincițiului vilos și
citotrofoblastului sub unghiul inferior al scapulei
subcutanat, într-o doză unică de 0,5 g / 10 kg.

2
Rezultatul tehnic constă în normalizarea rapor-
turilor imune și hormonale în sistemul mamă-
placentă-făt și eliminarea agenților patogeni din
organism.

10
Revendicări: 1

MD 1170 C2

MD 1170 C2

3

Descriere:

Invenția se referă la medicină, anume la obstetrică și poate fi aplicată pentru tratarea infecției antenatale a fătului cu transplantarea de țesuturi fetale.

5 Este cunoscută metoda tradițională de tratament al infecției intrauterine care include antibioterapia intensivă. Principiul ei cel mai important este formarea în sângele fetal și lichidul amniotic a concentrațiilor eficiente de preparate antibacteriene (peniciline semisintetice - ampicilină 0,5...0,75 g de 3 - 4 ori pe zi; cefalosporine de generația a II-III cate 1,0...2,0 g de 3 - 4 ori pe zi) [1].

10 Dezavantajul de bază al metodelor date este acțiunea unei cantități medicamentoase sporite asupra organismului mamei și fătului. Activitatea biologică a antibioticelor este capabilă de a inhiba procesele metabolice în organe și țesuturi, ceea ce se manifestă prin complicații și reacții adverse la mamă și făt. Astfel, ampicilina posedă particularitatea trecerii transplacentare și a acumulării în lichidul amniotic. În afară de aceasta, la administrarea antibioticelor se determină efectul de imunosupresiune, alergizarea organismului. Apare rezistența florei intrauterine față de antibioticul utilizat, ceea ce condiționează lipsa efectului curativ la administrarea lui ulterioară nou-născutului. Plus la 15 aceasta, antibioterapia numai inhibă persistența agentului intrauterin, ceea ce este condiționat de reactivitatea imunologică a organismului scăzută profund la infecțiile date și de imposibilitatea administrării majorității preparatelor antibacteriene înalt eficiente (fluorochinolonele, macrolidele contemporane, tetraciclonele). Pentru tratamentul clamidiilor, micoplasmozei și ureaplasmozei se administrează eritromicina, însă indicele ei scăzut de permeabilitate placentară (10...25%) este un 20 dezavantaj considerabil al administrării antibioticului dat pentru tratamentul infecției intrauterine. În patogenia infecției intrauterine un rol important îl joacă contaminarea combinată – asociațiile virale și bacteriovirale (74...85%), în legătură cu care apare necesitatea aplicării câtorva antibiotice, în acest caz chiar la infecțiile bacteriene banale în 63...68% de examinări se determină o rezistență a microbilor aerobi față de penicilinele polisintetice, gentamicină, canamicină, lincomicină. În 25 prezent nu sunt preparate pentru tratamentul adecvat al infecțiilor intrauterine virotice.

Metoda sus-numită se completează cu complexul de metode și preparate care contribuie la normalizarea microcirculației și reologiei sângelui (electroforeza, electrorelaxarea uterului, decompresiunea abdominală) [2].

30 Majoritatea metodelor fizice date asigură numai relaxarea musculaturii uterine, ceea ce ameliorează într-o măsură procesele metabolice în complexul fetoplacentar în condițiile procesului inflamator.

Este cunoscută de asemenea utilizarea preparatelor care contribuie la normalizarea stării imunității celulare, umorale și nespecifice la mamă și făt, ce include terapie imunomodulatoare, interferon corijat, remedii vegetale - ginseng, extracte apoase de eleuterococ, dipiridomol în regim intermitent 35 cate 1...5 mg/kg greutate; preparatul genoingenic alfa-2-interferon-viferon - cate 250000 UM de 2 ori pe zi timp de 5 zile [3].

40 Preparatele imunomodulatoare sus-numite condiționează schimbări imunologice considerabile în organismul matern, fără a lua în considerație gradul activității și caracterul evoluției infecției intrauterine, starea imunității fătului. Viferonul, noul preparat genoingenic, are efecte de stabilizare și imunomodulatoare care, spre regret, sunt de scurtă durată și nu se mențin mai mult de o săptămână după tratament.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție este inhibarea agenților infecției intrauterine în lichidul amniotic și micșorarea intensității medicamentoase asupra organismului mamei și fătului.

45 Esența metodei constă în aceea că în trimestrul doi al gravidității se administrează o suspensie omogenizată a țesutului corion-sincițiului vilos și citotrofoblastului sub unghiul inferior al scapulei, subcutanat, într-o doză unică de 0,5 g / 10 kg.

50 Aplicarea transplantării țesuturilor fetale la gravidele cu infecție intrauterină este condiționată de posibilitatea lor de a stimula, regla și normaliza activ procesele metabolice și funcțiile imune, endocrine, sistemul nervos dereglat, interacționând între ele prin hormoni, mediatori, citochine, interleucine, antigeni diferențiați ș. a., asigurând pe bază genetică susținerea și reglarea homeostaziei tisulare a mamei și fătului. Unicitatea biologică a celulelor și țesuturilor fetale este concentrația înaltă și posibilitatea de a produce substanțe bioactive: factori de creștere, antigeni stadiospecifici și interorganici, adaptogeni, peptide care stimulează celulele imunocompetente, antioxidanți, componente bacteriostatice și antiinflamatoare. La administrarea lor în organism se formează o cascadă de citochină, se activează regenerarea și răspunsul imun. Celulele fetale au și o 55 acțiune bacteriostatică directă. Ele pot stimula interferonogeneza și sinteza interleucinelor. A fost demonstrată experimental și clinic posibilitatea lor de a intensifica procesele de recunoaștere imunologică a agenților infecției și a reduce concentrația proteinelor produse de ele - imuno-

MD 1170 C2

4

supresori care contribuie la cronicizarea procesului infecțios. Țesuturile fetale conțin factori neurotrofici care reglează maturizarea, diferențierea și formarea rețelelor de neuroni, regenerarea axonilor, susținerea viabilității neuronilor maturi, asigurând protecție activă sistemului nervos al fătului în condițiile infecției intrauterine. Neuropeptidele ce se conțin în țesuturile fetale asigură interconexiunea structurală și funcțională cu neurohormoni de reglare a hipotalamusului și hipofizei. Transplantarea țesuturilor fetale reglează activ sistemul endocrin. Pe un fond hormonal normal al recipientului celulele producătoare de hormon transplantate nu se proliferază, dar funcționează activ în condițiile de "foame" hormonală, ceea ce a fost demonstrat pentru țesuturile hipofizei, timusului, ovarene, glandei tiroide.

La efectele enumerate se adaugă proprietatea țesuturilor fetale transplantate de a avea un efect antioxidant considerabil, de a ameliora funcțiile producătoare de proteine, a normaliza dezechilibrul lipoproteinelor. Astfel, după administrarea țesuturilor fetale la gravidele cu infecție intrauterină se asigură un efect bacteriostatic și bactericid, eliminarea agenților din organism, normalizarea raporturilor imune și hormonale în sistemul mamă-placentă-făt, se asigură protecția antioxidantă, restabilirea metabolismului proteic și lipidic.

Rezultatul tehnic constă în normalizarea raporturilor imune și hormonale în sistemul mamă-placentă-făt și eliminarea agenților patogeni din organism.

Metoda se realizează în modul următor: transplantarea țesuturilor fetale se efectuează subcutanat în regiunea scapulară, câte 0,5 g de țesut la 10 kg din greutatea pacientei, o singură dată în trimestrul II al gravidității. Țesuturile fetale au fost obținute de la femeile sănătoase de 18 - 28 de ani drept material avortiv de 8 - 12 săptămâni de gestație, din care a fost extras țesutul corionului vilos și s-a pregătit suspensia de celule vii de sincițiu și citotrofoblast.

Metoda propusă de tratament al infecției intrauterine a fost aplicată la gravide în lipsa efectului altor metode de tratament.

Exemplu. Gravida C., 30 de ani, sarcină de 28 de săptămâni, anamneză obstetricală complicată (doi copii născuți morți, 2 nașteri premature).

Iminență de naștere prematură, insuficiență istmicocervicală cu corecție chirurgicală - sutură pe colul uterin în timpul sarcinii actuale, infecție intrauterină și insuficiență fetoplacentară, oligoamnios, schimbări chistice ale placentei, reținerea dezvoltării fătului de tip asimetric, colpita.

A fost internată în secția de patologie a gravidelor în legătură cu lipsa de efect al tratamentului efectuat în spitalul raional central și agravarea stării mamei și fătului. În rezultatul examinării complexe clinice și de laborator s-a determinat că la gravidă semnele de hipotrofie, hipoxie intrauterină a fătului și oligoamnios sunt condiționate de prezența contaminării bacteriene intrauterine cu colibacili, stafilococul aureus. Acești agenți au fost depistați și identificați în lichidul amniotic. În afară de aceasta, în vagin și în canalul cervical au fost depistați agenții infecției urogenitale - ai micoplasmiei. S-a determinat o creștere considerabilă a indicilor reacțiilor și țesuturilor, a lichidului amniotic ce caracterizează activitatea procesului septicoinflamator. La gravidă s-au înregistrat schimbări pronunțate ale indicilor imunității pe fond de leucocitoză și limfopenie, se reducea cantitatea și raportul procentual al limfocitelor T generale și active, se reducea coeficientul helper-supresor, sporea considerabil fracția IgG, testul tetrazolium nitroblau, complexe imune circulante. S-a identificat disproteinemie cu scăderea pronunțată a nivelului proteinei generale și albuminei, creșterea ASAT, ALAT, reducerea coeficientului Ritis. Dereglările metabolismului lipidic se manifestau prin creșterea coeficientului de aterogenitate, nivelului colesterolinei, trigliceridelor și lipoproteidelor de densitate joasă. Stresul oxidant se manifesta prin creșterea indicilor ceruloplasminei și dialdehidei malonice.

Diagnosticul de insuficiență placentară se concretiza pe baza scăderii considerabile a nivelurilor estriolului, progesteronului și lactogenului placentar.

După efectuarea transplantării țesuturilor fetale timp de 5 - 7 zile s-a ameliorat considerabil starea generală a gravidei, s-a normalizat somnul, s-au redus manifestările iminenței întreruperii sarcinii. Din datele cardiocogramei și profilului biofizic la 7 - 14 zile s-a ameliorat evident starea funcțională a fătului, în acest caz s-a observat creșterea indicilor biometrici de bază. Cantitatea lichidului amniotic s-a normalizat la 14 - 21 zile. La examenul repetat al lichidului amniotic s-a constatat o scădere considerabilă a nivelului IgG, indicilor testului tetrazolium nitroblau, nivelului complexelor imune circulante, moleculelor medii. Flora microbiană nu a fost depistată. La cercetarea sangelui s-a constatat normalizarea cantității leucocitelor și limfocitelor, creșterea populației limfocitelor T generale și active și coeficientului helper-supresor, care au fost mai mari decât în lotul martor. S-au normalizat indicii imunității umorale și reactivității nespecifice a organismului. Influența favorabilă a transplantării țesuturilor fetale asupra raportului hormonal în

MD 1170 C2

5

sistemul fetoplacentar s-a manifestat prin creșterea nivelului lactogenului placentar, estriolului, progesteronului, ceea ce a condus la ameliorarea stării funcționale și diminuarea manifestărilor de retenție a fătului. La termen s-a născut un făt matur apreciat cu 8 puncte conform sistemului Apgar.

5 Sindromul contaminării nu s-a manifestat nici într-o formă din afecțiunile septicopurulente puerperale. Perioada postpartum a mamei și nou-născutului a evoluat fără complicații. Pacienta a fost externată în stare satisfăcătoare la 8 zile.

Metoda propusă de tratament al infecției antenatale a fătului prin transplantare de țesuturi fetale (embrionale) la gravidele cu risc infecțios majorat are următoarele avantaje față de cele tradiționale:

- 10 – reduce intensitatea medicamentoasă asupra organismului mamei și fătului, permite de a diminua manifestările procesului septicoinflamator în sistemul fetoplacentar, micșorând frecvența și gradul de contaminare a lichidului amniotic cu flora microbiană;
- normalizează indicii imuni ai lichidului amniotic;
- s-a constatat lipsa acțiunilor adverse - hipertermice, inflamatoare, alergice;
- 15 – exclude administrarea imunostimulentelor medicamentoase, restabilește activ indicii imunității celulare, umorale și reactivității nespecifice la nivel de organism. Efectele date se manifestau timp de 28...35 de zile după transplantarea țesuturilor fetale;
- transplantarea țesuturilor fetale ameliorează indicii metabolismului proteic și lipidic, peroxidarea lipidelor;
- 20 – pe fondul infecției intrauterine transplantarea țesuturilor fetale permite de a restabili funcțiile producătoare de hormoni în sistemul mamă-placentă-făt;
- asigură un efect clinic stabil pronunțat;
- se reduce numărul de nașteri premature (de 3,5 - 4 ori), insuficiența activității de naștere (de 3 ori);
- se reduce frecvența complicațiilor septicopurulente puerperale la mamă și făt, acutizărilor afecțiunilor inflamatoare cronice de 3 - 4 ori cu lipsa formelor generalizate de infecție;
- 25 – se reduce de 2,5 ori frecvența dereglărilor stării neurologice la copiii născuți de gravidele cu infecție antenatală a fătului.

30 Datele sus-menționate sunt o dovadă elocventă a raționalității și oportunității patogenice de aplicare a transplantării țesuturilor fetale în tratamentul gravidelor cu infecție antenatală a fătului.

(57) Revendicare:

35 Metodă de tratament al infecției intrauterine a fătului care include administrarea substanței biologice active, **caracterizată prin aceea că** în calitate de substanță biologic activă se administrează suspensia omogenizată a țesutului corion-sincițliului vilos și citotrofoblastului care se introduce în trimestrul doi al gravidității sub unghiul inferior al scapulei subcutanat, într-o doză unică de 0,5 g/10 kg.

(56) Referințe bibliografice:

1. Гуртовой Б. Л., Кулаков В. И., Воропаева С. Д. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. М., 1996 г., с. 105-110
2. Тареева Т., Федорова М., Ткачева И., Федорова А. Патогенез, диагностика и лечение внутриутробной инфекции. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов, М., 1994 г., № 1, с. 85-91
3. Федорова М., Серов В., Стрижаков А., Тареева Т. Внутриутробные инфекции. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов, М, 1997 г., № 2, с. 95-99

Șef secție: CRECETOV Veaceslav

Examinator: TIMONIN Alexandr

Redactor: ANDRIUȚĂ Victoria