



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **78207** (13) **U**
(51) МПК
G01N 33/48 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

| | |
|---|---|
| (21) Номер заявки: u 2012 10830 | (72) Винахідник(и): Коньков Дмитро Геннадійович (UA) |
| (22) Дата подання заявки: 17.09.2012 | (73) Власник(и): ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, |
| (24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 11.03.2013 | вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA) |
| (46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.03.2013, Бюл.№ 5 | |

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ АКУШЕРСЬКОЇ ПАТОЛОГІЇ У ВАГІТНИХ З ГЕСТАЦІЙНОЮ ЕНДОТЕЛІОПАТІЄЮ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування акушерської патології у вагітних з гестаційною ендотеліопатією передбачає обстеження крові пацієнтки. В сироватці крові жінки в першому триместрі вагітності визначають вміст ендотеліну-1 та С-натріуретичного пептиду з подальшим розрахунком їх співвідношення, і при його величині, вище за $0,5 \frac{\text{пг/мл}}{\text{нг/мл}}$, прогнозують акушерську патологію.

UA 78207 U

Корисна модель належить до клінічної медицини, а саме до акушерства і може бути застосована з метою прогнозування та ранньої діагностики акушерської патології, яка обумовлена неадекватним гемодинамічним забезпеченням вагітності при гестаційній ендотеліопатії.

5 Актуальність проблеми пов'язана з високою частотою акушерської патології (пreeклампсія, передчасні пологи, плацентарна дисфункція) та її наслідків (репродуктивні втрати, перинатальні втрати, МГВП) які обумовлені гестаційною ендотеліопатією (ГЕ). Все вищенаведене призводить до зростання показника материнської та неонатальної захворюваності і смертності. Саме тому перспективним може бути попередження розвитку акушерської патології у вагітних з
10 гестаційною ендотеліопатією шляхом прогнозування, ще в першому триместрі, на етапі доклінічної стадії патології.

Аналіз патентної та науково-медичної літератури дозволив встановити, що для діагностики гестаційної ендотеліопатії в даний час запропоновані тести, пов'язані з фізіологічним, морфологічним, імунологічним та біохімічним методам дослідження. Методики реалізації цих
15 способів потребують спеціального високвитратного обладнання; вимагають додаткової підготовки; використовують біохімічні маркери, що відображають метаболічні зміни, які вже є наслідком акушерської патології; характерна низька точність і чутливість методики; можуть негативно впливати на стан вагітної і / або плода. Таким чином вищевказані методи діагностики не можуть бути рекомендовані для широкого використання в загально-клінічній практиці для
20 вагітних жінок.

Найбільш близьким аналогом - прототипом, є спосіб прогнозування акушерської патології (Патент № 2339954 CI RU, МПК GO IN 33/68. / Крымшокалова З. С. (RU), Авруцкая В. В. (RU), Шомахова З. С. (RU) з співав., № 2007122035/15; Заявл. 13.06.2007; Опубл. 13.06.2007; Способ прогнозирования акушерской патологии), який ґрунтується на тому, що в ранні терміни вагітності (I триместр) в сироватці крові вагітної визначають рівень фактора росту плаценти (ФРП) і судино-ендотеліального фактора росту (СЕФР), після чого розраховують коефіцієнт їх співвідношення, і при його величині, рівній 2 прогнозують розвиток синдрому затримки росту та розвитку плода (СЗРП), при величині, рівною 3, - пreeклампсії, при величині, рівній 4, -
25 передчасні пологи. Суттєвим обмеженням даного методу є те, що він дозволяє отримати тільки наближену характеристику, оскільки ФРП та СЕФР відносяться до маркерів регуляції росту судин та виявляються вже порушеннях ангіогенеза, тобто являються маркерами вже наявної акушерської патології. Доказана доцільність їхнього використання для оцінки ступеня важкості пreeклампсії та ефективності проведеної терапії (И.С. Сидорова. Маркеры дисфункции эндотелия в оценке степени тяжести гестоза и эффективности терапии беременных, страдающих этим осложнением / И. С. Сидорова Н. Б. Зарубенко, О. И. Турина. // Российский вестник акушера-гинеколога. — Том 12. - №1. - С.24-27).

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу прогнозування акушерської патології у вагітних з гестаційною ендотеліопатією, шляхом визначення результату відношення концентрації ендотеліну - 1 (ЕТ-1) до С натрійуретичного пептиду (СНП) в сироватці
40 крові вагітної в першому триместрі гестації, що дозволить підвищити точність, відтворюваність та достовірність результатів дослідження. Підставою для цієї пропозиції була вперше встановлена авторами корисної моделі закономірність, яка полягає в тому, що підвищення рівня відношення ендотеліну - 1 до С натрійуретичного пептиду в сироватці крові, вже з ранніх термінів вагітності є одним з найбільш надійних маркерів переважання вазоконстрикторного
45 компоненту у вагітних з ГЕ. Наслідком зростання показника ЕТ-1/СНП може стати неповноцінна перша і друга хвиля інвазії трофобласта в стінку матки, яка може призводити до подальшого порушення гестаційної перебудови спіральних артерій, збереженню м'язового шару, неповної заміну його фібриноїдом, за рахунок чого вагітні мають високий ризик стосовно пreeклампсії, передчасних пологів, плацентарної дисфункції та перинатальних втрат.

50 Поставлена задача вирішується тим, що у способі прогнозування акушерської патології у вагітних з гестаційною ендотеліопатією, шляхом визначення коефіцієнту співвідношення

пг/мл

ендотеліну-1 до С натрійуретичного пептиду рівень - 0,5 нг/мл, і вище дозволяє прогнозувати акушерську патологію внаслідок порушення гемодинамічного забезпечення вагітності за
55 рахунок дисбалансу ендотеліальних факторів, що впливають на тонус судин. Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом полягає у наступному лабораторні методи дослідження, на які спираються при прогнозуванні акушерської патології, базуються на визначенні рівня окремих речовин у сироватці крові. При цьому достовірність та точність оцінки прогнозування акушерської патології залежить від характеристики маркерних показників, рівень яких визначали у біологічній рідині.

Спосіб здійснюється таким чином

В нашому дослідженні були задіяні 116 жінок терміном вагітності від 8 до 14 тижнів. В ході дослідження вагітні були розподілені на три клінічні групи. Першу групу склали 58 вагітних, без ознак клінічно-маніфестованої акушерської патології, в яких була діагностовано ГЕ. В другу групу були зараховані 28 пацієнок гінекологічного відділення МКПБ №1 м. Вінниця, з діагнозом загрозливий викидень та УЗД знахідками (ретрохоріальна гематома і гіперплазія хоріона) на фоні ГЕ. До третьої клінічної групи включили 30 жінок з фізіологічним перебігом вагітності без ГЕ (табл.1). ГЕ діагностувалась за результатами скринінгових тестів на визначення мікроальбумінурії (МАУ) по співвідношенню альбумінурія/креатинінурія та підтверджувалась реакцією ендотелій-залежній вазодилатації (ЕЗВД). Діагностували гестаційну ендотеліопатію при результаті відношення альбуміну до креатиніну рівень - 3,4 мг альбуміну/ммоль креатиніну і вище. Дилатація артерій на фоні реактивної гіперемії менше ніж на 10 % від вихідного діаметра, вважалася патологічною їх реакцією, що підтверджувала ГЕ.

Для дослідження ендотеліну-1 та С-натрійуретичного пептиду використовувалась сироватка крові вагітної жінки. Визначення проводилось імуноферментним методом з використанням набору "BIOMEDICA" (Німеччина). Імуноферментний аналіз виконувався на стриповому імуноферментному аналізаторі "Humareader single" (Німеччина) при довжині хвилі 450 нм та диференційним фільтром 630 нм. Розрахунки проводились на основі даних отриманих вимірюванням калібрувальних розчинів, відповідно до побудованої калібрувальної кривої. На основі побудованої кривої вираховуються значення отриманих результатів.

Статистичну обробку даних проводили методами описової статистики і одновимірного однофакторного аналізу (критерій Ст'юдента) з використанням статистичного пакета AnalystSoft Inc., BioStat - Версія 2009. Критична величина рівня значимості для оцінки статистичної значущості прийнята рівною 0,05.

При гестаційній ендотеліопатії відзначалось прогресивне збільшення показників ендотеліну-1 та співвідношення ЕТ-1/СНП в сироватці крові жінок у першому триместрі. У вагітних з ГЕ без клінічної маніфестації концентрація ЕТ-1 та показник співвідношення ЕТ-1/СНП перевищувала відповідні рівні відносно жінок з фізіологічним перебігом вагітності на 55,4 % та 46,5 % ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таким чином, показники функціонального констрикторно-дилатуючого стану ендотелію при фізіологічній вагітності відрізняються від аналогічних показників у вагітних жінок з попередньо-діагностованою ГЕ. Отримані нами результати можуть свідчити про додаткові ланки патогенезу гестаційної ендотеліопатії, переважання вазоконстрикторного компонента у вагітних з ГЕ, що являється прогностично-несприятливим фактором ще в ранніх термінах гестації. Наслідком

зростання показника ЕТ-1/СНП вище $0,5 \frac{\text{пг/мл}}{\text{нг/мл}}$, може стати неповноцінна перша і друга хвиля інвазії трофобласта в стінку матки, яка може призводити до подальшого порушення гестаційної перебудови спіральних артерій, збереженню м'язового шару, неповної заміну його фібриноїдом, за рахунок чого вагітні мають високий ризик стосовно прееклампсії, передчасних пологів, плацентарної дисфункції та перинатальних втрат. Спосіб універсальний, оскільки дозволяє при визначенні двох показників та їх співвідношення, що характеризують ступінь вираженості змін ендотеліальних маркерів, що впливають на тонус судин, діагностувати важкі ускладнення вагітності.

Це дозволяє рекомендувати запропонований спосіб прогнозування акушерської патології у вагітних з гестаційною ендотеліопатією у жінок високого перинатального та акушерського ризику до поширеного використання в умовах клінічної практики та жіночих консультацій. Спосіб забезпечує підвищення інформативності і розширення арсеналу методів, що застосовуються для ранньої діагностики акушерської патології.

Спосіб прогнозування акушерської патології у вагітних з гестаційною ендотеліопатією

Таблиця 1

Концентрація ET-1 та СНП в сироватці крові у вагітних з гестаційною ендотеліопатією, n=116 (M±m).

| Клінічні групи | ET-1, пг/мл. | СНП, нг/мл | $\frac{ET-1}{СНП}$, $\frac{пг/мл}{нг/мл}$ |
|---|--------------|------------|--|
| Вагітні з GE без клінічної маніфестації (n=58) | 5,6±0,8* | 6,7±0,7* | 0,86±0,07* |
| Вагітні з GE та акушерською патологією (n=28) | 7,2±0,6* | 7,4±0,7* | 0,98±0,05* |
| Жінки з фізіологічним перебігом вагітності (n=30) | 2,5±0,4 | 5,6±0,6** | 0,46±0,04 |

Примітка. * - відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$) щодо жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб прогнозування акушерської патології у вагітних з гестаційною ендотеліопатією, що включає обстеження крові пацієнтки, який **відрізняється** тим, що в сироватці крові жінки в першому триместрі вагітності визначають вміст ендотеліну-1 та С-натріуретичного пептиду з подальшим розрахунком їх співвідношення, і при його величині, вище за $0,5 \frac{пг/мл}{нг/мл}$, прогнозують акушерську патологію.

10

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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