



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **78208** (13) **U**
(51) МПК
G01N 33/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 10831	(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 ДОКЛІНІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ НА ФОНІ ГЕСТАЦІЙНОЇ ЕНДОТЕЛІОПАТІЇ

(57) Реферат:

Спосіб доклінічної діагностики плацентарної дисфункції у вагітних з гестаційною ендотеліопатією передбачає визначення в крові жінки, маркерів ендотеліальної дисфункції, в першому триместрі гестації. В сироватці крові вагітної визначають вміст розчинних форм молекул клітинної адгезії судинного ендотелію 1 типу та тромбоцито-ендотеліальної молекули 1 типу, і при їх концентрації, вище за 300 нг/мл та за 7 нг/мл відповідно, діагностують плацентарну дисфункцію.

UA 78208 U

Корисна модель належить до клінічної медицини, а саме до акушерства і перинатології та може бути застосована з метою доклінічної діагностики плацентарної дисфункції на фоні гестаційної ендотеліопатії. Суть способу полягає в визначенні вмісту розчинної форми молекули адгезії судинного ендотелію 1 типу (sVCAM-1) та тромбоцито-ендотеліальної молекули клітинної адгезії 1 типа (sPECAM-1) в сироватці крові вагітної в першому триместрі гестації. При величинах sVCAM-1, більшу за 300 нг/мл та sPECAM-1 більшу за 7 нг/мл, у вагітних з гестаційною ендотеліопатією (ГЕ), в 1 триместрі діагностують плацентарну дисфункцію. Спосіб забезпечує високу точність діагностики, дозволяє не тільки діагностувати на доклінічному етапі патологію плацентації, але й прогнозувати наслідки вагітності починаючи з першого триместру вагітності, що дає можливість в проведенні адекватних та своєчасних лікувально-профілактичних заходів.

Актуальність проблеми корисної моделі пов'язана, як з високою частотою самої плацентарної дисфункції не тільки в Україні, але й у світі та коливається від 18 % до 87 %, так і від її наслідків (перинатальні втрати, МГВП, ЗВУР та ін.). Найчастіше причиною плацентарної дисфункції стає гестаційна ендотеліопатія. Тому, що практично будь-яке ускладнення вагітності асоціюється з порушенням мікроциркуляції, гемодинамічних реакцій, а отже, і функціонального стану структурних компонентів судинного русла. Отже, рання діагностика плацентарної дисфункції на фоні гестаційної ендотеліопатії при допомозі дослідження динаміки молекул клітинної адгезії (МКА) дозволить попередити розвиток перинатальної патології.

Відомий спосіб прогнозування розвитку плацентарної недостатності, полягає в визначення рівня специфічного маркера ендотеліальної дисфункції у фетоплацентарному комплексі, рівень якого не залежить від ступеня проникності фетоплацентарного бар'єра та порушень гемодинаміки у системі мати-плацента-плід - ендотеліального фактора тромбомодуліну у сироватці крові у 12-16 тижнів гестації. При визначенні рівня ендотеліального фактора тромбомодуліну у сироватці крові у 12-16 тижнів гестації понад 4,0пг/мл, прогнозують розвиток доклінічної стадії плацентарної недостатності (Патент № 39652 CI UA, МПК А61К35/00, А61К31/00, А61В10/00. / Климов В.А. (UA) № и200810252; Заявл. 11.08.2008; Опубл. 10.03.2009; Спосіб прогнозування розвитку плацентарної недостатності). Суттєвим недоліком даного методу є те, що він дозволяє отримати наближену характеристику, оскільки тромбомодулін - рецептор тромбіну, експресований на мембранах ендотеліальних клітин та відноситься до маркерів порушення антикоагулянтної регуляції. Тобто, динамічні зміни тромбомодуліну не можуть бути відповідальними за ангиогенез як при ембріональному, так і при плацентарному розвитку, на відміну від молекул клітинної адгезії (Chaiworapongsa T. Soluble adhesion molecule profile in normal pregnancy and pre-eclampsia / Chaiworapongsa T, Romero R, Yoshimatsu J, Espinoza J. // J Matern Fetal Neonatal Med. 2002 - №12(1). - P. 19-27).

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу доклінічної діагностики плацентарної дисфункції у вагітних з гестаційною ендотеліопатією, шляхом визначення концентрації МКА sVCAM-1 та sPECAM-1 в сироватці крові вагітної в першому триместрі гестації, що дозволить підвищити достовірність та точність результатів дослідження. Підставою для цієї пропозиції була вперше встановлена авторами корисної моделі закономірність, яка полягає в тому, що підвищення рівня sVCAM-1 та sPECAM-1 в сироватці крові, вже з першого триместру вагітності є одним з найбільш надійних маркерів порушення імплантації, розлади ангиогенезу та розвитку хоріону, активації ендотеліоцитів, процесів імунної адгезії, гіперагрегації формених елементів крові з наступним склеюванням тромбоцитів та утворенням внутрішньосудинних пристінкових тромбів, порушення гемодинамічного забезпечення системи мати-плацента-плід у вагітних з ГЕ. Наслідком зростання концентрації sVCAM-1 та sPECAM-1 в сироватці крові вагітної в першому триместрі гестації є гіперперфузія тканин хоріона/плаценти, яка виникає унаслідок вазоконстрикції, гіповолемії, порушень реологічних властивостей крові і гіперкоагуляції, неминуче викликає патологічну плацентацію з порушенням інвазії спіральних артерій та міграції позаворсинчатого хоріону, розвиток ішемії плаценти, що стимулює і продукує викид в кров ряд субстанцій, що і пошкоджують клітини ендотелію судин матері за рахунок чого вагітні мають високий ризик стосовно перинатальної патології, а особливо стосовно анте-, інтра- та ранньої неонатальної смертності.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі доклінічної діагностики плацентарної дисфункції у вагітних з гестаційною ендотеліопатією, шляхом визначення концентрації, в сироватці крові, sVCAM-1, більшу за 300 нг/мл та sPECAM-1 більшу за 7 нг/мл, діагностують плацентарну дисфункцію.

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 субстанцій у

сироватці крові. При цьому достовірність та точність оцінки діагностики плацентарної дисфункції залежить від характеристики критеріальних показників, рівень яких визначають у біологічній рідині.

Спосіб здійснюється таким чином

5 При розробці запропонованого способу доклінічної діагностики плацентарної дисфункції у вагітних з гестаційною ендотеліопатією були обстежені 53 вагітних жінок в терміні вагітності від 6 до 12 тижнів, які були рандомізовані за віком та особливостями акушерсько-гінекологічного і соматичного анамнезу.

10 ГЕ діагностувалась за результатами тестів на визначення мікроальбумінурії - 3,4 мг альбуміну /ммоль креатиніну і вище та підтверджувалась реакцією ендотелій-залежній вазодилатації (ЕЗВД) - дилатація артерій на фоні реактивної гіперемії менше ніж на 10 % від вихідного діаметра.

15 В ході дослідження вагітні були розподілені на три клінічні групи. Першу групу склали 22 вагітних з гестаційною ендотеліопатією без маніфестованої порушень с системі мати-плацента-плід. До другої клінічної групи були відібрані 16 пацієнток, які знаходились на стаціонарному лікуванні в гінекологічному відділенні МКПБ №1 м. Вінниці, у вагітних за клінічними - кров'яні виділення та УЗ ознаками (ретро - та субхоріальна гематома, гіперплазія та центральне розташування хоріона) діагностувались порушення плацентації. До третьої клінічної групи були зараховані 15 жінок з фізіологічним перебігом вагітності (табл.1).

20 Для дослідження розчинних форм молекул клітинної адгезії судинного ендотелію 1 типу та тромбоцито-ендотеліальної молекули 1 типа 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.

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

30 При гестаційній ендотеліопатії відзначалось прогресивне збільшення показників МКА в сироватці крові жінок у першому триместрі, особливо чітко це простежувалось у вагітних з другої клінічної групи. Середній рівень вмісту в сироватці крові розчинних форм МКА VCAM-1 та PECAM-1 був значно підвищений у вагітних жінок з проблемною плацентацією в порівнянні з контрольною групою (488,2 проти 246,4 нг / мл, та 9,6 проти 4,2 нг/мл, відповідно), (р <0,001). Також, спостерігались статистично-достовірні відмінності (р <0,05) за результатами вмісту МКА між вагітними з ГЕ без клінічної маніфестації та вагітними з фізіологічним перебігом гестаційного процесу (табл.1).

40 Таким чином, ендотеліальні маркери ангіогенезу ембріонального та плацентарного розвитку показали свої сигнальні властивості стосовно гестаційних проблем. Отримані, в ході нашого дослідження, результати можуть відображати формування патологічних ланок плацентації, а саме, неповна інвазія цитотрофобласта в спіральні артерії, розвиток надмірної запальної відповіді, можливий перехід локального в генералізований процес та, можливе, формування перинатальної патології. Запропонований нами спосіб - універсальний, оскільки дозволяє при визначенні маркерів ангіогенезу встановити ступінь вираженості плацентарної дисфункції, що дозволить вчасно презентувати можливі антенатальні наслідки.

45 Це дозволяє рекомендувати запропонований спосіб доклінічної діагностики плацентарної дисфункції у вагітних з гестаційною ендотеліопатією для жінок групи високого акушерського ризику до використання задля превенції перинатальної захворюваності і смертності.

50 Спосіб доклінічної діагностики плацентарної дисфункції на фоні гестаційної ендотеліопатії.

Концентрація молекул клітинної адгезії в сироватці крові у вагітних з гестаційною ендотеліопатією в I триместрі, n= 53 (M±m)

Клінічні групи	sVCAM-I, нг/мл	vPECAM-1, нг/мл
Вагітні з ГЕ без клінічної маніфестації (n=22)	352,8±30,4*	7,2±0,7*
Вагітні з ГЕ та акушерською патологією (n=16)	488,2±42,3*	9,6±0,8*
Жінки з фізіологічним перебігом вагітності (n=15)	246,4±27,1	4,2±0,6

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

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб доклінічної діагностики плацентарної дисфункції у вагітних з гестаційною ендотеліопатією, що включає визначення в крові жінки, маркерів ендотеліальної дисфункції, в першому триместрі гестації, який **відрізняється** тим, що в сироватці крові вагітної визначають вміст розчинних форм молекул клітинної адгезії судинного ендотелію 1 типу та тромбоцито-ендотеліальної молекули 1 типу, і при їх концентрації, вище за 300 нг/мл та за 7 нг/мл
- 10 відповідно, діагностують плацентарну дисфункцію.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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