



МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **131757** (13) **U**
(51) МПК
G01N 33/49 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2018 08669	(72) Винахідник(и): Паращук Юрій Степанович (UA), Борзенко Ірина Борисівна (UA), Коньков Дмитро Геннадійович (UA), Кливак Віталій Васильович (UA)
(22) Дата подання заявки: 13.08.2018	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.01.2019	(73) Власник(и): ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.01.2019, Бюл.№ 2	

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ СИНДРОМУ ЗАТРИМКИ ПЛОДУ У ВАГІТНИХ З ПЛАЦЕНТАРНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НА ТЛІ ГЕСТАЦІЙНОЇ ЕНДОТЕЛІОПАТІЇ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування розвитку синдрому затримки плоду у вагітних з плацентарною недостатністю на тлі гестаційної ендотеліопатії, що включає визначення концентрації в сироватці крові діагностичних маркерів ендотеліопатії, а саме виявити неоптимальність гестаційної перебудови судин у ендометріальному та міометріальному сегментах шляхом визначення рівнів тканинного активатора плазміногену та інгібітора активатора плазміногена-1. В сироватці крові вагітної на 25-28-му тижнях вагітності визначають вміст тканинного активатора плазміногену та інгібітора активатора плазміногена-1 і при їх концентраціях вище за $68,32 \pm 6,37$ нг/мл та $62,32 \pm 5,22$ нг/мл відповідно. Діагностують та прогнозують розвиток затримки росту плоду у вагітних з плацентарною недостатністю на тлі гестаційної ендотеліопатії.

UA 131757 U

Корисна модель належить до галузі клінічної медицини, а саме до акушерства, і може бути застосована з метою прогнозування та ранньої діагностики синдрому затримки росту плоду в умовах плацентарної недостатності, яка обумовлена неадекватним гемодинамічним забезпеченням вагітності на тлі гестаційної ендотеліопатії.

5 Актуальність проблеми впливає з патогенетичних особливостей плацентарної недостатності - клінічного синдрому, зумовленого морфологічними і функціональними змінами в плаценті, який проявляється порушенням стану плода та затримкою його розвитку. Він є наслідком складної реакції плода і плаценти на різноманітні патологічні стани материнського організму у вигляді порушень транспортувальної, трофічної, ендокринної та метаболічної функцій плаценти. Саме тому перспективним може бути попередження розвитку синдрому затримки росту плоду на тлі плацентарної недостатності у вагітних на тлі гестаційної ендотеліопатії шляхом прогнозування розвитку даної патології.

15 Найближчий аналог спосіб прогнозування ризику розвитку синдрому затримки плода передбачає дослідження крові. Методом імуноферментного аналізу визначають вміст цитокінів IL-1, IL-6, TNE- α , TGF- β в сироватці крові, порівнюють з контролем та при зміні величини показників прогнозують затримку розвитку плода. [Патент № 89174 U UA, МПК: G 01N 33/49, A61B 10/00./ Коростіль М.О. (UA) № u201313565; Заявл. 22.11.2013; Опубл. 10.04.2014; Спосіб прогнозування ризику розвитку синдрому затримки плода]. Суттєвим недоліком даного методу є те, що він дозволяє отримати наближену характеристику, оскільки визначення їх неспецифічне та дані про запальні цитокіни можуть бути виявлені при різноманітних станах, в тому числі гнійно-запальних процесах: як локальних, так і поширених. Окрім того, спосіб потребує значних матеріально-технічних затрат, включаючи дорогі реактиви, а невідомо чи підсумковий результат достовірно вкаже на хоч незначну ймовірність розвитку синдрому затримки росту плода. [Коростіль М.О. Цитокіни крові у вагітних з синдромом затримки розвитку плода // Актуальні питання педіатрії; акушерства та гінекології. - 2012. - № 2. - С. 166-168].

20 В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу прогнозування розвитку синдрому затримки росту плоду у вагітних з плацентарною недостатністю на тлі гестаційної ендотеліопатії шляхом визначення концентрації в сироватці крові вагітних тканинного активатора плазміногена (ТЛА) та інгібітора активатора плазміногена-1 (ІАП-1).

30 Поставлена задача вирішується тим, що у способі прогнозування розвитку синдрому затримки росту плоду у вагітних з плацентарною недостатністю на тлі гестаційної ендотеліопатії в сироватці крові вагітної на 25-28-му тижнях вагітності визначають концентрації діагностичних маркерів ендотеліопатії, а саме тканинного активатора плазміногена та інгібітора активатора плазміногена-1 і при їх концентраціях вище за $68,32 \pm 6,37$ нг/мл та $62,32 \pm 5,22$ нг/мл відповідно, діагностують та прогнозують розвиток затримки росту плоду у вагітних з плацентарною недостатністю на тлі гестаційної ендотеліопатії.

35 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 затримки росту плоду при плацентарній дисфункції залежить від характеристики критеріальних показників, рівень яких визначають у сироватці крові вагітних.

40 Спосіб здійснюється таким чином:

45 При розробці запропонованого способу прогнозування розвитку синдрому затримки росту плоду у вагітних з плацентарною недостатністю на тлі гестаційної ендотеліопатії були обстежені у терміні 25-28 тижнів вагітності були взяті зразки крові у 60 вагітних жінок, що були задіяні у клінічному дослідженні. 20 вагітних пацієнток мали ПН, що ускладнилась синдромом затримки росту плода були зараховані до підгрупи А, 20 вагітних пацієнток із плацентарною недостатністю із відсутнім СЗРП були віднесені до підгрупи В. 20 жінок мали фізіологічний перебіг вагітності та були соматично-здорові.

50 Гестаційна ендотеліопатія (ГЕ) діагностувалась за результатами визначення діагностичних маркерів ендотеліопатії, а саме виявити тканинний активатор плазміногена та інгібітор активатора плазміногена-1.

55 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.

Концентрація ТАП, мала достовірну різницю ($p < 0,05$) між результатом вказаного маркера порушення функції атромбогеності судинної стінки у вагітних жінок із фізіологічним перебігом

гестації - $68,32 \pm 6,37$ нг/мл та пацієнок із наявною ПД, що була ускладнена синдромом затримку внутрішньоутробного росту плода - $45,52 \pm 5,43$ нг/мл, відповідно.

Тоді, як різниця між результатами тканинного активатора плазміногена між жінками із звичайним перебігом вагітності та пацієнтками з не маніфестованою плацентарною дисфункцією - $54,24 \pm 5,41$ нг/мл, не мала статистично-вірогідної відмінності ($p > 0,05$).

Сироватковий рівень протеїну ІАП-1, маркера порушення тромбогенних властивостей судинної стінки, у вагітних жінок із неускладненим перебігом плацентарної недостатності - $66,36 \pm 5,67$ нг/мл, не мав достовірної відмінності ($p > 0,05$) порівняно з аналогічним показником при фізіологічній вагітності - $62,32 \pm 5,22$ нг/мл. Хоча й концентрація інгібітора активатора плазміногена-1 у пацієнок із СЗРП перевищував таку у жінок із нормальним перебігом гестації у 1,26 рази та сягав - $78,31 \pm 6,74$ нг/мл, проте статистичної достовірності подібний результат не мав ($p > 0,05$).

Результати проведеного етапу проспективного дослідження показали, що пацієнти із плацентарною недостатністю на фоні гестаційної ендотеліопатії мали значно знижені концентрації ендотелій-залежних маркерів атромбогеності судинної стінки у порівнянні з вагітними жінками, які мали фізіологічний перебіг гестації. Фізіологічні ефекти ТАП полягають у тому, що вони беруть участь не тільки в гемостазі, а й в диференціації кровоносних судин плаценти. Присутність великих концентрацій вищенаведених субстанцій є важливим фактором для підтримки плацентарного гемостазу, однак це може привертати до розвитку судинних ускладнень в плаценті, особливо при наявності тромбофілії у матері.

Показники ендотеліотропного маркера тромбогеності судинної стінки, ІАП, хоча й були підвищені у сироватці крові пацієнок із плацентарною недостатністю порівняно із практично здоровими вагітними жінками, проте вказані зміни вказували не незбалансований синтез вказаної субстанції та можливе предикторне значення, у якості додаткового фактору ризику виникнення перинатальної патології та розвитку синдрому затримки росту плода.

Таким чином, наприкінці II-го триместру вагітності, у пацієнок із затримкою розвитку плода на тлі плацентарної недостатності на тлі гестаційної ендотеліопатії визначались статистично-значимі зміни параметрів гемостазу порівняно із аналогічними показниками при фізіологічній вагітності. Достовірне зниження атромбогенного потенціалу стінки судини за допомогою визначення діагностичних маркерів ендотеліопатії, таких як тканинний активатор плазміногена та інгібітор активатора плазміногена-1 може бути наслідком неоптимальності гестаційної перебудови судин у ендометріальному та міометріальному сегментах та статистично вірогідно свідчить про розвиток затримки росту плода при плацентарній недостатності на тлі гестаційної ендотеліопатії вагітних.

Приклади застосування корисної моделі.

Вагітна Г., 33 роки, термін вагітності 27 тижнів, після проходження УЗД звернулась до лікаря жіночої консультації з підтвердженою плацентарною недостатністю на тлі гестаційної ендотеліопатії. Жінка відноситься до високої групи ризику виникнення та розвитку перинатальних ускладнень. Призначено додаткове обстеження, яке включало УЗД+доплерометрія в судинах системи мати-плацента-плід, загально-клінічні лабораторні аналізи, а також оцінка стану ендотелію за рахунок визначення в сироватці крові тканинного активатора плазміногена та інгібітору активатора плазміногена-1. Отримані результати - ТПА - $45,5$ нг/мл та ІАП-1- $78,3$ нг/мл вказували на достовірне зменшення атромбогенного потенціалу стінки судини, що свідчили про прогресію плацентарної недостатності та ймовірний розвиток затримки росту плода. Вагітній рекомендовано: 1) Контроль показників ТПА та ІАП-1; 2) Динамічне спостереження кожні 2 тижні за станом вагітної та плоду; 3) Контроль коагулопатичних змін; 4) Контроль УЗД-доплерометрії.

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 затримки розвитку плода при плацентарній недостатності на тлі гестаційної ендотеліопатії.

Технічний результат. Запропонований спосіб дозволяє рекомендувати спосіб прогнозування розвитку синдрому затримки росту плода на тлі плацентарної недостатності у вагітних на тлі гестаційної ендотеліопатії у жінок високого перинатального та акушерського ризику до поширеного використання в умовах клінічної практики та жіночих консультацій. Спосіб забезпечує підвищення інформативності та розширення арсеналу методів, що застосовуються для ранньої діагностики акушерської патології.

Концентрація ТАП та ІАП-1 в сироватці крові у вагітних на тлі гестаційної ендотеліопатії, n=60 (M±m)

№	Клінічні групи	Тканинний активатор плазміногена, нг/мл	Інгібітор активатора плазміногена-1, нг/мл
1	Вагітні з ПН без СЗРП (n=20)	54,24±5,41	66,36±5,67
2	Вагітні з ПН та СЗРП (n=20)	45,52±5,43*	78,31±6,74
3	Жінки з фізіологічним перебігом вагітності (n=20)	68,32±6,3?	62,32±5,22

Примітки: * - відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$) щодо жінок з фізіологічним перебігом вагітності;

ПН - плацентарна недостатність;

СЗРП - синдром затримки росту плода

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб прогнозування розвитку синдрому затримки плоду у вагітних з плацентарною недостатністю на тлі гестаційної ендотеліопатії, що включає визначення концентрації в сироватці крові діагностичних маркерів ендотеліопатії, а саме виявити неоптимальність гестаційної перебудови судин у ендометріальному та міометріальному сегментах шляхом визначення рівнів тканинного активатора плазміногена та інгібітора активатора плазміногена-1, який **відрізняється** тим, що в сироватці крові вагітної на 25-28-му тижнях вагітності визначають вміст тканинного активатора плазміногену та інгібітора активатора плазміногена-1 і при їх концентраціях вище за 68,32±6,37 нг/мл та 62,32±5,22 нг/мл, відповідно, діагностують та прогнозують розвиток затримки росту плоду у вагітних з плацентарною недостатністю на тлі гестаційної ендотеліопатії.

15

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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