



МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **131761** (13) **U**  
(51) МПК  
**G01N 33/50** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2018 08699</b>	(72) Винахідник(и): <b>Борзенко Ірина Борисівна (UA), Парашук Юрій Степанович (UA), Коньков Дмитро Геннадійович (UA), Кливак Віталій Васильович (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>13.08.2018</b>	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.01.2019</b>	(73) Власник(и): <b>ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)</b>
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.01.2019, Бюл.№ 2</b>	

## (54) СПОСІБ ДОКЛІНІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ВАГІТНИХ НА ФОНІ ГЕСТАЦІЙНОЇ ЕНДОТЕЛІОПАТІЇ

### (57) Реферат:

Спосіб доклінічної діагностики плацентарної недостатності у вагітних на фоні гестаційної ендотеліопатії включає визначення діагностичних маркерів ендотеліопатії, за допомогою показників яких можливо виявити порушення тромбогеності судинної стінки - тромбомодуліну та тромбоспондину - одного з головних інгібіторів ангіогенезу, що впливає на адгезію та проліферацію ендотеліальних клітин. В сироватці крові вагітної на 25-28-му тижнях вагітності визначають вміст тромбоспондину та тромбомодуліну, і при їх концентраціях вище за  $1,50 \pm 0,21$  нг/мл та  $4,35 \pm 0,53$  нг/мл відповідно, діагностують плацентарну недостатність.

UA 131761 U



Корисна модель належить до галузі клінічної медицини, а саме до акушерства, і може бути застосована з метою прогнозування та ранньої діагностики плацентарної недостатності (ПН), що обумовлена неоптимальним гемодинамічним забезпеченням вагітності при гестаційній ендотеліопатії (ГЕ).

5 Актуальність проблеми пов'язана з високою частотою ПН та її наслідків (синдромом затримки росту плоду, перинатальні втрати, мала гестаційна вага плоду), які обумовлені гестаційною ендотеліопатією. Все вищенаведене призводить до зростання показника материнської та неонатальної захворюваності і смертності. Саме тому перспективним може бути попередження розвитку ПН у вагітних на фоні ГЕ шляхом доклінічної діагностики даної патології.

10 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 методами дослідження. Методики реалізації цих способів потребують спеціального 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 вагітних жінок.

15 Найближчим до запропонованого є спосіб доклінічної діагностики плацентарної дисфункції вибраний як найближчий аналог [Деклараційний патент на винахід № 78208 U UA, МПК G01N 33/48 / Коньков Д.Г., UA; № u201210831; Заявл. 17.09.2012; Опубл. 11.03.2013; Спосіб доклінічної діагностики плацентарної дисфункції у вагітних на фоні гестаційної ендотеліопатії], який включає 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.

20 Обмеженням даного методу є те, що він дорогий, не може бути чітко регламентований в часі, потребує значних витрат, спеціального обладнання та вартісних реактивів; інтерпретація даних дослідження може бути утруднена за рахунок наявності запальних процесів будь-якої локалізації. Певним недоліком також є те, що результати даного способу можуть свідчити про прогресію гестаційної ендотеліопатії та не факт, що матимуть статистично достовірне прогностичне значення для професії плацентарної недостатності, оскільки дозволяють отримати лише опосередковану та наближену характеристику, а розчинні форм молекул клітинної адгезії судинного ендотелію 1 типу та тромбоцито-ендотеліальної молекули 1 типу можуть бути виявлені при запаленні [Медведь В.І., Дубоссарська Ю.О., Дубоссарська З.М., Дука Ю.М. Профілактика акушерських та тромботичних ускладнень у жінок з тромбофіліями (методичні рекомендації) // ДУ "ІПАГ НАМН України", ДЗ "ДМА МОЗ України" - К., 2014. - 32 с.] Це знижує діагностичну об'єктивність і чутливість способу та стає недостатнім для доступної адекватної діагностики ПН в медичних закладах I, а й іноді і II рівня.

25 В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу доклінічної діагностики ПН у вагітних на фоні гестаційної ендотеліопатії шляхом визначення концентрації в сироватці крові вагітних інгібітору ангіогенезу - тромбоспону (ТС) та маркера тромбогенності судинної стінки - тромбомодуліну (ТМ).

30 Поставлена задача вирішується тим, що у способі доклінічної діагностики плацентарної недостатності (ПН) сироватці крові вагітних на фоні гестаційної ендотеліопатії на 25-28-му тижнях вагітності визначають діагностичні маркери ендотеліопатії, за допомогою показників яких можливо виявити порушення тромбогенності судинної стінки - тромбомодуліну та тромбоспону - одного з головних інгібіторів ангіогенезу, що впливає на адгезію та проліферацію ендотеліальних клітин, і при їх концентраціях вище за  $1,50 \pm 0,21$  пг/мл та  $4,35 \pm 0,53$  нг/мл відповідно, діагностують плацентарну недостатність.

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 плацентарної недостатності залежить від характеристики критеріальних показників, рівень яких визначають у біологічній рідині.

Спосіб здійснюється таким чином:

40 При розробці запропонованого способу діагностики плацентарної недостатності у вагітних на фоні 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 пацієнок мали ПН що ускладнилась синдромом затримки росту плода (СЗРП) були зараховані до підгрупи А, 20 вагітних пацієнок із плацентарною недостатністю із відсутнім СЗРП були віднесені до підгрупи В. 20 жінок мали фізіологічний перебіг вагітності та були соматично здорові.

Гестаційна ендотеліопатія (ГЕ) діагностувалась за результатами визначення діагностичних маркерів ендотеліопатії, за допомогою показників яких можливо виявити порушення тромбогеності судинної стінки (тромбомодулін) та тромбоспондину - одного з головних інгібіторів ангіогенезу, що впливає на адгезію та проліферацію ендотеліальних клітин.

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 достовірне збільшення показників як тромбоспондину, так й тромбомодуліну в сироватці крові жінок в терміні 25-28 тижнів вагітності (див. таблицю).

Так, найвища концентрація ТС у сироватці крові була діагностована нами у вагітних жінок, які мали плацентарну недостатність, поєднану з синдромом затримки росту плода -  $3,44 \pm 0,40$  пг/мл. Отриманий результат мав виразну статистичну перевагу ( $p < 0,05$ ), у порівнянні із результатами дослідження тромбоспондину, як у пацієнок не маніфестованою плацентарною дисфункцією (підгрупа В), так й з жінками, у яких вагітність перебігала без будь-яких ускладнень, що може бути свідченням порушення оптимального кровоплину у системі матка-плацента-плід та викличе розлади системного кровообігу матері, що визнається як визначний фактор стосовно подальшої клінічної маніфестації плацентарної недостатності.

З іншого боку, при дослідженні вмісту у сироватці крові рецептора тромбіну, що експресуються на мембранах ендотеліальних клітин, а саме тромбомодуліну, нами було встановлено, що при наявності плацентарної недостатності на тлі гестаційної ендотеліопатії відзначалось суттєве зростання вказаного маркера тромбогеності судинної стінки відносно результатів ( $4,35 \pm 0,53$  нг/мл) у практично-здорових вагітних жінок з високим ступенем достовірності.

При цьому статистично-вірогідна відмінність ( $p < 0,05$ ) була відзначена у пацієнок у котрих був діагностований синдром затримки внутрішньоутробного росту плода -  $7,95 \pm 0,81$  нг/мл, не тільки щодо жінок із фізіологічним перебігом вагітності, але й відносно вагітних пацієнок, які не мали будь-якої клінічної маніфестації плацентарної недостатності -  $5,37 \pm 0,65$  нг/мл тощо.

Таким чином, при підведенні проміжного висновку стосовно чинників патогенезу плацентарної недостатності при гестаційній ендотеліопатії хотілося б зазначити на провідну роль патологічних змін маркерів неоангіогенезу ендотеліального походження у жінок (зростання показників тромбоспондину) та достовірне зменшення атромбогенних властивостей стінки судин (зростання рівнів тромбомодуліну).

Приклади застосування корисної моделі.

Вагітна Ю., 24 роки, термін вагітності 27 тижнів, звернулась до лікаря жіночої консультації з попередньо підтвердженою гестаційною ендотеліопатією. Жінка належить до високої групи ризику виникнення та розвитку плацентарної недостатності. Призначено додаткове обстеження, яке включало УЗД+доплерометрія в судинах системи мати-плацента-плід, загальноклінічні лабораторні аналізи, а також оцінка стану ендотелію за рахунок визначення в сироватці крові тромбоспондину та тромбомодуліну. Отримані результати (тромбоспондин -  $3,4$  пг/мл, тромбомодулін -  $7,95 \pm 0,81$  нг/мл) вказували на достовірне зменшення атромбогенних властивостей стінки судин та порушення неоангіогенезу, що свідчили про прогресію плацентарної недостатності та ймовірний розвиток її ускладнень. Вагітній рекомендовано: 1) Контроль показників ТС та ТМ, 2) Динамічне спостереження кожні 2 тижні, 3) Контроль коагулопатичних змін; 4) Контроль УЗД-доплерометрії.

Спосіб простий у використанні, оптимальний в аспекті вартості, менш трудомісткий, забезпечує високу точність діагностики, дозволяє виявити ПН на ранніх етапах вагітності, на доклінічній стадії патології, що дає можливість створювати умови для її ранньої профілактики та своєчасно здійснювати адекватну акушерську тактику.

Технічний результат. Запропонований спосіб дозволяє рекомендувати запропонований спосіб доклінічної діагностики прогресії 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 і розширення арсеналу методів, що застосовуються для ранньої діагностики акушерської патології.

Таблиця

Концентрація ТС та ТМ в сироватці крові у вагітних на тлі гестаційної ендотеліопатії, n=60 (M±m)

№	Клінічні групи	Тромбоспондин, пг/мл	Тромбомодулін, нг/мл
1.	Вагітні з ПН без СЗРП (n=20)	2,16±0,34	5,37±0,65
2.	Вагітні з ПН та СЗРП (n=20)	3,44±0,40*/**	7,95±0,81*/**
3.	Жінки з фізіологічним перебігом вагітності (n=20)	1,50±0,21	4,35±0,53

Примітки:

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

\*\* - відмінності статистично достовірні (p<0,05) щодо вагітних жінок з клінічної підгрупи В;

ПН - плацентарна недостатність;

СЗРП - синдром затримки росту плода.

5

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб доклінічної діагностики плацентарної недостатності у вагітних на фоні гестаційної ендотеліопатії, що включає визначення діагностичних маркерів ендотеліопатії, за допомогою показників яких можливо виявити порушення тромбогеності судинної стінки - тромбомодуліну та тромбоспондину - одного з головних інгібіторів ангіогенезу, що впливає на адгезію та проліферацію ендотеліальних клітин, який **відрізняється** тим, що в сироватці крові вагітної на 25-28-му тижнях вагітності визначають вміст тромбоспондину та тромбомодуліну, і при їх концентраціях вище за 1,50±0,21 пг/мл та 4,35±0,53 нг/мл відповідно, діагностують плацентарну недостатність.

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