



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **100452** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
A61B 10/00
G01N 33/48 (2006.01)
G01N 9/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 01110	(72) Винахідник(и): Диндар Олена Анатоліївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 11.02.2015	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 27.07.2015	УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ,
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.07.2015, Бюл.№ 14	бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ПОРУШЕНЬ СИСТЕМНОГО ІМУНІТЕТУ У ВАГІТНИХ ЖІНОК З РІЗНИМ ІНДЕКСОМ МАСИ ТІЛА І МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

(57) Реферат:

Спосіб визначення порушень системного імунітету у вагітних жінок з різним індексом маси тіла і метаболічним синдромом, що включає дослідження крові. Визначають кількість субпопуляцій лімфоцитів периферійної крові та лейкоцитарної формули, реакцію бласттрансформації лімфоцитів, порівнюють з контролем і при зміні показників визначають порушення системного імунітету у вагітних жінок з різним індексом маси тіла і метаболічним синдромом.

UA 100452 U

Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме гінекології і може бути використана для визначення порушень системного імунітету у вагітних жінок з різним індексом маси тіла і метаболічним синдромом.

На сучасному етапі дослідники всіх галузей клінічної медицини звертають особливу увагу на вивчення проблеми надлишкової маси тіла і метаболічного синдрому як однієї з основ багатьох соціально значущих патологічних станів. Частота ожиріння продовжує зростати і на сьогоднішній день складає від 29,7 % до 35,5 % жіночого населення. Розвиток метаболічного синдрому залежить від маси тіла і корелює з індексом маси тіла (ІМТ). Серед жінок з надлишковою масою тіла розповсюдженість метаболічного синдрому складає 22-28 %, а серед тих, хто страждає на ожиріння до 50-60 % [1,4,7].

Акушерська патологія у жінок із метаболічним синдромом є наслідком порушень адаптивних і компенсаторно-захисних механізмів, дисбалансом діяльності регуляторних систем, порушенням нейрогуморальних співвідношень, розвитком синдрому імунологічної дисфункції [5,8]. Одним із найбільш дискусійних питань при оцінці перебігу вагітності у жінок з різним індексом маси тіла і метаболічним синдромом є наявність імунологічних розладів, а також можливість їх прогресування впродовж всього терміну гестації. Аналіз літератури засвідчує, до вагітні жінки з підвищеним ІМТ мають високий ризик розвитку акушерських і перинатальних ускладнень, серед яких провідне місце займає невиношування вагітності [2,3,6].

Імунна система, яка контролює сталість клітинного і гуморального складу, в будь-якому стані організму постійно працює, хоч і з різним ступенем активності. Під час вагітності, особливого стану організму, відбувається порушення імунологічної реактивності, що зумовлено випадінням одного або декількох компонентів імунного апарату або тісно взаємодіючих з ним неспецифічних факторів [6,9].

Відомий спосіб діагностики різних варіантів порушень імунної системи, вибраний як найближчий аналог (4), який передбачає проведення клініко-лабораторних обстежень. Проте цей спосіб має суттєві недоліки, а саме низьку інформативність, не дозволяє своєчасно діагностувати характер порушень системного імунітету у вагітних жінок з різним індексом маси тіла і метаболічним синдромом

В основу корисної моделі, що заявляється, поставлена задача, що полягає у визначенні порушень системного імунітету у вагітних жінок з різним індексом маси тіла і метаболічним синдромом.

Технічний результат, що досягається при здійсненні заявленої корисної моделі, на відміну від найближчого аналогу полягає у підвищенні точності визначення порушень системного імунітету у вагітних жінок за рахунок дослідження загальної кількості субпопуляцій лімфоцитів периферійної крові та лейкоцитарної формули

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, який включає дослідження крові, в якому згідно з корисною моделлю, визначають кількість субпопуляцій лімфоцитів периферійної крові та лейкоцитарної формули, реакцію бласттрансформації лімфоцитів, порівнюють з контролем і при зміні показників визначають порушення системного імунітету у вагітних жінок з різним індексом маси тіла і метаболічним синдромом.

Спосіб здійснюється наступним чином:

проведено вивчення антигенних маркерів клітинного і гуморального імунітету 175 вагітних з різним індексом маси тіла і метаболічним синдромом.

Першу (основну) групу спостереження склали 122 жінки з порушеннями жирового обміну, згідно з критеріями включення в дослідження (аліментарно-конституціональне ожиріння; індекс маси тіла (ІМТ) > 30), з яких

- підгрупа 1.1-52 жінки з ІМТ від 30,0 до 40,0 без ознак метаболічного синдрому
- підгрупа 1.2-39 жінок з ІМТ від 30,0 до 40,0 та встановленим метаболічним синдромом
- підгрупа 1.3-31 жінка з встановленим метаболічним синдромом та ІМТ > 40,0.

Контрольну групу склали 53 вперше народжуючих, що не мали в анамнезі акушерської та соматичної патології.

Всі пацієнтки із метаболічним синдромом спостерігались сумісно з лікарем-ендокринологом.

Критеріями виявлення компонентів метаболічного синдрому слугували показники згідно з положеннями IDF та АНА/ННЛВІ (2005 р. за модифікацією 2009 р.).

В основу способу визначення субпопуляцій лімфоцитів за диференційними антигенами покладено виявлення поверхневих антигенів (маркерів), які є на поверхні лімфоцитів визначених субпопуляцій. Вивчення вмісту лізоциму проводили за загальноприйнятою методикою [6, 9].

При оцінці клінічних даних ми вважали за доцільне провести аналіз репродуктивних і перинатальних втрат у вагітних основної і контрольної груп. Так, у жінок підгрупи 1.1 мав місце 1

випадок передчасного переривання вагітності в I триместрі (1,9 %) і одні передчасні пологи (1,9 %), перинатальних втрат не було. У підгрупі 1.2 мали місце 2 випадки.

Мимовільного переривання вагітності в I триместрі (5,1 %), один - в II триместрі (2,6 %) і одні передчасні пологи (2,6 %), які закінчились постнатальною летальністю у зв'язку з глибокою недоношеністю і респіраторним дистрес-синдромом (25,6 %). У підгрупі жінок з ІМТ > 40,0 і метаболічним синдромом (підгрупа 1.3) репродуктивні і перинатальні втрати були значно вищі. Так, частота мимовільного переривання вагітності в I триместрі склала 3 випадки (9,7 %) та передчасних пологів у 2 (7,4 %) жінок в III триместрі вагітності. Сумарні перинатальні втрати склали 3 випадки (поодинокі - анте-, інтра- і постнатальної летальності) -96,7 %.

На відміну від основної групи, у вагітних групи контролю загрози невиношування, а також перинатальних втрат не спостерігалось.

Отже, як наочно свідчать отримані нами дані, по мірі зростання індексу маси тіла підвищується ризик розвитку акушерської і, особливо, перинатальної патології.

Причому найбільш несприятливі результати відмічені у пацієнток 1.2 і 1.3 підгруп, що мали встановлений метаболічний синдром. Представлені дані вказують на необхідність удосконалення існуючих діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у даного контингенту жінок.

Безумовно, одним із пояснень вищезазначених відмінностей є характер імунологічних порушень у обстежених жінок. Для оцінки основних імунологічних розладів ми використовували методологічний підхід, заснований на порівняльній оцінці отриманих результатів по триместрах вагітності в порівняльному аспекті відповідно до груп і підгруп дослідження.

Так, при вивченні показників системного імунітету в 1 триместрі вагітності (табл.1) були отримані результати, що свідчать про відсутність достовірних змін з боку вмісту показника CD3+ (рецептора всіх Т-лімфоцитів) у всіх підгрупах ($p>0,05$), а також всіх інших параметрів між жінками контрольної групи і підгрупи 1.1. В порівнянні з цим в підгрупі 1.2 мало місце достовірне зниження відносного числа CD4+ (ідентифікаційні маркери Т-хелперів/індукторів) при одночасному збільшенні таких показників як CD8+ (поверхневі маркери субпопуляцій Т-супресорів/кілерів) і CD23+ (ідентифікаційні маркери В-"активних" - лімфоцитів).

Таблиця 1

Показники системного імунітету у обстежених пацієнток в 1 триместрі вагітності

Параметр	Групи жінок			
	Контрольна n=53	Підгрупи		
		1.1 n=52	1.2 n=39	1.3 n=31
CD3 ⁺ (%)	66,42±5,21	65,82±4,62	65,87±4,62	65,82±4,61
CD4 ⁺ (%)	45,32±4,13	46,22±2,14	39,81±2,61*	35,72±2,35**
CD8 ⁺ (%)	26,23±2,01	24,07±2,14	35,73±2,21*	36,72±2,41*
CD16 ⁺ (%)	16,34±1,04	15,22±1,42	14,98±1,17	12,72±1,12*
CD20 ⁺ (%)	15,22±1,42	14,81±1,32	14,77±1,01	11,76±1,13*
CD23 ⁺ (%)	8,19±0,76	8,24±0,81	11,27±1,13*	14,72±1,14**
Лізоцим (мкг/л)	10,12±0,86	9,49±0,68	9,74±0,83	7,21±0,72*

Достовірність р відносно контрольної групи: * $<0,05$; ** $<0,01$

Найбільш виражені зміни всіх показників системного імунітету мали місце у жінок з 1.3 підгрупи. Додатково до

вищеописаних змін можна відзначити достовірне зниження вмісту CD16+ (ідентифікаційні маркери Т-кілерів) і CD20+ (ідентифікаційні маркери В-лімфоцитів), а також рівня лізоциму ($p<0,05$).

Зміни з боку всіх показників системного імунітету в 2 триместрі (табл.2) носили аналогічний характер, що і в 1 триместрі вагітності. Даний факт є досить важливим при розробці алгоритму ведення цих вагітних.

Таблиця 2

Показники системного імунітету у обстежених пацієнток в 2 триместрі

Параметр	Групи жінок			
	Контрольна n=53	1 група n=94		
		1.1 n=51	1.2 n=37	1.3 n=28
CD3 ⁺ (%)	66,45±5,24	65,91±4,72	65,97±4,59	56,72±4,57*
CD4 ⁺ (%)	45,28±4,15	46,31±2,22	39,91±2,59*	35,52±2,28*
CD8 ⁺ (%)	26,23±2,01	24,07±2,14	35,73±2,21*	36,72±2,41*
CD16 ⁺ (%)	16,41±1,07	15,48±1,22	14,97±1,23	12,67±1,16*
CD20 ⁺ (%)	15,19±1,33	14,87±1,29	14,79±1,07	11,72±1,22*
CD23 ⁺ (%)	8,22±0,74	8,27±0,76	11,31±1,15*	14,68±1,23*
Лізоцим (мкг/л)	10,09±0,82	9,46±0,62	7,42±0,62*	7,29±0,62*

Достовірність р відносно контрольної групи: *<0,05

- 5 При оцінці основних змін показників системного імунітету в 3 триместрі вагітності (табл. 3) звертає на себе увагу відсутність достовірних відмінностей між контрольною групою і підгрупою 1.1 з боку всіх параметрів, що вивчаються (р>0,05). В порівнянні з цим, відмінності в підгрупах 1.2. і 1.3. носили подібний до 1 і 2 триместру вагітності характер, за винятком ступеня вираженості коефіцієнта достовірності - підгрупа 1.2-0,05 і 1.3-0,01 і 0,001.

Таблиця 3

Показники системного імунітету у обстежених пацієнток в 3 триместрі

Параметр	Групи жінок			
	Контрольна n=53	Підгрупи		
		1.1 n=51	1.2n=36	1.3 n=27
CD3 ⁺ (%)	66,42±5,19	65,81±4,68	55,98±4,43*	46,87±4,67**
CD4 ⁺ (%)	45,14±4,05	46,28±2,17	39,86±2,55*	35,48±2,19**
CD8 ⁺ (%)	26,19±2,04	24,09±2,06	39,79±2,26*	45,72±2,53***
CD16 ⁺ (%)	16,38±1,09	15,53±1,26	12,97±1,24*	10,67±1,06**
CD20 ⁺ (%)	15,21±1,26	14,66±1,22	11,79±1,06*	9,76±1,02**
CD23 ⁺ (%)	8,26±0,71	8,22±0,71	11,35±1,11*	14,77±1,21**
Лізоцим (мкг/л)	10,02±0,77	9,43±0,59	7,38±0,47*	6,22±0,44**

Достовірність р відносно контрольної групи: *<0,05; **<0,01; ***<0,001

Таким чином, отримані результати свідчать про негативний вплив надлишкової маси тіла і метаболічного синдрому на стан системного імунітету у вагітних.

Виявлено дисбаланс імунокомпетентних клітин на системному рівні, що прямо пропорційно залежить від величини індексу маси тіла, наявності метаболічного синдрому і терміну вагітності.

На базі кафедри акушерства та гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця в умовах Київської міської клінічної лікарні № 5 був апробований спосіб, що заявляється. Отримані позитивні результати дозволяють рекомендувати його для широкого впровадження в практичну медицину.

Джерела інформації:

1. Беляков Н.А. Метаболический синдром у женщин. Ст-Петербург: НДСПб. МАПО 2005; 438с.

2. Бенюк В.О., Диндар О.А., Грабовий О.М. Гістоморфологічний стан плаценти при передчасних пологах//Педіатрія, акушерство та гінекології. - 2010/Volume 72/№ 2, С. 67-69.

3. Берштейн Л.М., Коваленко И.Г./ Метаболически здоровые лица с ожирением и метаболические признаки ожирения у лиц с нор мальной массой тела// Проблемы эндокринологии.- 2010.- №3.-С. 47-51.

4. Мамедов М.А., Перова Н.В., Метельская В.А Компоненты метаболического синдрома у больных артериальной гипертензией.//Кардиология.- 2007.- №12.- С.37-41.

5. Медведь В.И. Введение в клинику экстрагенитальной патологии беременных. - Киев: Авиценна 2002; 167 с.

6. Ройт А., Брестовф Дж., Мейл Д. "Иммунология"/ Пер. с англ.-М.: Мир, 2000.-592с.
7. Савельева И.З. Беременность и метаболический синдром: состояние проблемы./ И.В. Савельева// Российский вестник акушера-гинеколога.-2010, № 2, 28-31с.
8. Shigemura N, Ohta R., Kusakabe Y. et al. Leptin modulates behavioral responses to sweet substances by influencing peripheral taste structures. Endocrinology 2004; 145; 2:839-847.
- 5 9. Dosiou, C. Natural Killer Cells in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Loss: Endocrine and Immunologic Perspectives/C. Dosiou, LC Giudice//Endocrine Reviews 2004.-Vol.26,№1-p-44-62.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

10

Спосіб визначення порушень системного імунітету у вагітних жінок з різним індексом маси тіла і метаболічним синдромом, що включає дослідження крові, який **відрізняється** тим, що визначають кількість субпопуляцій лімфоцитів периферійної крові та лейкоцитарної формули, реакцію бласттрансформації лімфоцитів, порівнюють з контролем і при зміні показників

15

визначають порушення системного імунітету у вагітних жінок з різним індексом маси тіла і метаболічним синдромом.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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