



УКРАЇНА

(19) UA (11) 10781 (13) U

(51) 7 G01N33/52, G01N33/53

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ ПРИ АВТОІМУННИХ ПОРУШЕННЯХ

1

(21) u200506158

(22) 21.06.2005

(24) 15.11.2005

(46) 15.11.2005, Бюл. № 11, 2005 р.

(72) Щербаків Вадим Юрійович, Майко Марина
Олександрівна, Щербаків Андрій Юрійович(73) Харківська медична академія післядипломної
освіти

2

(57) Спосіб прогнозування невиношування вагітності при автоімунних порушеннях шляхом імуноферментного дослідження титрів автоантитіл, при якому у сироватці крові визначають рівень автоантитіл класів Ig M та Ig G до кардіоліпіну, і при їх збільшенні, в порівнянні з нормою, прогнозують невиношування вагітності.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до акушерства і гінекології і може бути використана для прогнозування невиношування вагітності.

Невиношування вагітності є однією з актуальних проблем сучасного акушерства. В патогенезі цієї патології важлива роль відводиться порушенню імунологічних взаємовідношень в системі мати-плацента-плід. Роботами вітчизняних та закордонних авторів доказано, що причиною невиношування вагітності в 67% є автоімунні процеси.

Враховуючи високу частоту різної автоімунної патології при невиношуванні вагітності, поліетіологічний характер цього захворювання, інтерес викликає вивчення частоти сполучення автоімунного тиреоїдиту та інших розповсюджених автоімунних станів, а саме, антифосфоліпідного синдрому (АФС), який дуже часто виявляють під час невиношування вагітності.

АФС - симптомокомплекс, який включає рецидивуючі тромбози, акушерську патологію у вигляді невиношування вагітності, тромбоцитопенію, і неврологічні ускладнення. Він обумовлений присутністю антифосфоліпідних антитіл у крові, які представляють собою гетерогенну групу антитіл, що різняться за імунологічною специфічністю, це пов'язано з існуванням декількох класів мембранних фосфоліпідів, різних за структурою і імуногенністю.

Відомим є спосіб прогнозування невиношування вагітності шляхом визначення концентрації фактору, який припінчує міграцію лейкоцитів периферичної крові до і після одноразової імунізації лейкоцитами [Патент РФ № 2014598].

Спосіб стосується тільки жінок, які проходять лікування алоімунних форм звичного невиношу-

вання вагітності. Імунізація лімфоцитами чоловіка є серйозною лікувальною процедурою і не може бути використана для прогнозування невиношування вагітності при автоімунних порушеннях.

Відомим є спосіб діагностики судинних порушень у вагітних на ранньому етапі розвитку патологічного перебігу гестації, який включає визначення рівня і концентрації протисудинних антитіл сироватки крові і концентрації імуноглобуліну Е, вміст сенсibilізованих до судинного антигену лімфоцитів, кількість тромбоцитів, кількість і відсоток адгезованих тромбоцитів [Патент РФ №2061960].

Недоліки способу пов'язані з тим, що спосіб не використовують у вагітних з АФС.

Найбільш близьким та обраним за прототип є спосіб прогнозування несприятливого перебігу і кінця вагітності шляхом проведення імуноферментного аналізу відхилення імунореактивності автоантитіл до ЗЕМ білку S100, ACBP14/18 і MP65, а також сироваткового рівня хоріонічного гонадотропіну і дегідроепіандростерону [Патент №2190849]. Спосіб дозволяє проводити скринінгові дослідження достатньо точно прогнозувати розвиток ембріону/плода, оцінити перебіг вагітності в динаміці і дати диференційований прогноз розвитку можливих ускладнень, оптимізувати підготовку і оцінити ефективність терапії, яку проводять.

Спосіб має недоліки, які пов'язані з тим, що в одному способі сполучається діагностика різних за етіологією станів, що ускладнює інтерпретацію і тим самим суттєво знижує практичну значимість тесту. Спосіб не дозволяє судити про стан системи гемостазу.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу прогнозування невиношу-

(13) U
(11) 10781
(19) UA

вання вагітності при автоімунних порушеннях, в якому за рахунок зміни досліджуваних показників, досягається визначення порушень у згортальній системі гемостазу.

Поставлена задача вирішується в способі прогнозування невиношування вагітності при автоімунних порушеннях шляхом імуноферментного дослідження титрів автоантитіл, згідно з корисною моделлю, у сироватці крові визначають рівень автоантитіл класів Ig M та Ig G до кардіоліпіну і при їх збільшенні, в порівнянні з нормою, прогнозують невиношування вагітності.

Ці антитіла були вибрані внаслідок їх найбільшої резистентності по виявленню найбільш розповсюджених груп автоімунних порушень, антифосфоліпідного синдрому, системних автоімунних порушень і хронічного автоімунного тиреоїдиту.

Антитіла до кардіоліпіну - це антитіла до фосфоліпідів (кардіоліпіну -дифосфатиділгліцеролу) клітинних мембран, що є показником наявності антифосфоліпідного синдрому в хворих. Антитіла до кардіоліпіну є основною фракцією антитіл до фосфоліпідів. Визначений рівень автоантитіл до кардіоліпіну є присутнім у крові і здорових людей, але при підвищенні їхнього рівня виникає якісно новий стан у системі гемостазу. Ці антитіла взаємодіють з фосфоліпідами мембран тромбоцитів і ендотеліальних клітин судин, викликаючи їхнє руйнування і сприяючи виникненню тромбозів і тромбоемболій. Рівень антитіл до кардіоліпіну в сироватці в нормі: Ig G - менш 19 МО/мл, IgM - менш 10 МО/мл.

Наростання рівня антитіл є чутливим і специфічним лабораторним тестом, що характеризує ризик виникнення тромботичних ускладнень. Хворі, у яких виявлений підвищений рівень антитіл до кардіоліпіну, відносяться до групи ризику по виникненню тромбозів при різних захворюваннях. При вагітності через тромбоемболічні ушкодження трофобласту і плаценти можливі загибель плоду, викидень, відшарування плаценти, гіпотрофія і гіпоксія плоду.

Рівень антитіл до кардіоліпіну в крові може коливатися як спонтанно, так і у відповідь на якісь патологічні процеси в організмі. При лікуванні АФС концентрація антитіл до кардіоліпіну може мінятися, а може залишатися на колишньому рівні. Антитіла класу Ig M найбільше швидко реагують (їхній рівень знижується) на ефективне лікування АФС.

Спосіб, що заявляється, здійснюють таким чином.

Натщесерце беруть кров з ліктьової вени. В сироватці крові визначають титри антифосфоліпідних автоантитіл до кардіоліпіну класу імуноглобулінів M і G за допомогою стандартних наборів "Cardiolipin Antibodies Ig G-ELISA" фірми

JBL (у наборі застосовується суміш високо очищених негативно заряджених фосфоліпідів). В основі метода лежить твердофазне імуноферментне визначення імуноглобулінів в сироватці крові.

При фізіологічному перебігу вагітності частота виявлення антитіл до кардіоліпіну дуже низька.

Сполученої продукції антифосфоліпідних автоантитіл до кардіоліпіну обох класів у практично здорових жінок виявлено не було. У вагітних з автоімунним тиреоїдитом і невиношуванням в анамнезі частота виявлення антитіл різко збільшується.

Приклад 1. Вагітна К., 26 років. Спостерігалася в жіночій консультації. Перша вагітність. В анамнезі "сімейний" ризик розвитку тромбозів. Ранній інсульт у батька. При дослідженні виявлено збільшення показників Ig M та IgG. Ig G - 25 МО/мл, IgM- 13,2 МО/мл. Було запропоноване динамічне спостереження під час вагітності, від якого пацієнтка відмовилася. Призначеного лікування не дотримувалася. Викидень на 9 тижні вагітності.

Приклад 2. Пацієнтка М., 30 років. Звернулася з метою підготовки до вагітності. В анамнезі 2 викидня в термін 7 тижнів. Третя вагітність через 2 роки закінчилася антенатальною загибеллю плода в термін 16 тижнів вагітності.

Соматичне дослідження після вагітності - патології не виявлено.

При дослідженні хронічний автоімунний тиреоїдит у матері. Виявлені титри антитіл до кардіоліпіну, підвищення антитіл до тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну, що підтвердило причину невиношування вагітності автоімунного генезу. Призначено відповідне лікування.

Вагітність. Контрольне дослідження. Показники значень антитіл до тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну - в нормі. Рівень антитіл до кардіоліпіну Ig G - 20 МО/мл, IgM - 11,2 МО/мл, що вказує на необхідність продовження спеціальної терапії.

Контрольне обстеження в термін 16 тижнів підтверджує необхідність подальшого лікування.

В термін 28 тижнів УЗ - дослідження - в нормі.

В 39 тижнів пологи живим доношеним плодом чоловічої статі, масою 3,300г. Оцінка за шкалою Апгар 9-10 балів.

Таким чином, запропонований спосіб підтверджує, що кількість самовільних викиднів пов'язано з титрами ACL, особливо класу Ig M, оскільки у даної групи пацієнток було по 3-4 викидня в ранні терміни.

Все це дає право розглядати наявність антифосфоліпідних автоантитіл класу Ig M і Ig G як індикатор прогнозування перебігу вагітності і необхідності їх визначення з ранніх термінів вагітності, особливо у вагітних з автоімунними порушеннями.