

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме акушерства, і може бути використаний для прогнозування преєклампсії у вагітних з первинною артеріальною гіпертензією.

Первинна артеріальна гіпертензія (гіпертонічна хвороба) сприяє патологічному перебігу вагітності та збільшенню числа різних ускладнень, серед яких найчастіше спостерігається преєклампсія. Поняття пізній гестоз, або преєклампсія, в тому значенні, що таке ускладнення розвивається в другій половині вагітності, після 28 тижнів, вважається невірним. Згідно сучасних поглядів, механізми розвитку преєклампсії починають розгортатися в першій половині вагітності. Проявляється це спочатку змінами в імунному статусі, гемокоагуляції, ендотеліальній системі. Вважається, що саме зміни в імунній регуляції взаємовідносин мати-плід, по типу системної запальної імунної відповіді, запускають механізм патологічних змін в багатьох органах та системах вагітної, аж до розвитку поліорганної недостатності.

Існуючі способи прогнозування преєклампсії засновані на досить пізніх критеріях та показниках, які можна вважати вже клінічними проявами гестозу. Зокрема, найбільш розповсюдженими являються дослідження змін в системі гемостазу вагітних, які відносяться до груп ризику виникнення преєклампсії та виявлення ранніх діагностичних та прогностичних критеріїв цього ускладнення.

Відомий спосіб прогнозування та діагностики, який полягає в дослідженні стану системи згортання крові, зокрема визначення кількості тромбоцитів, фібриногену, фібрину та інших коагуляційних показників крові (Кравченко О.В., Дроздова Т.А. Характеристика змін в системі регуляції агрегантного стану крові у жінок з пізнім гестозом. // Педіатрія, акушерство та гінекологія.-1999.-№5.-С.78-81). Відзначається, що характерним при розвитку гестозу є порушення функції системи гемостазу, а саме: збільшення кількості лімфоцитів на 15%, зменшення тромбоцитів на 10-15%, підвищення рівня агрегації тромбоцитів на 15-20%, зниження показників фібриногену на 20% від початкового рівня, підвищення на 15-20% значень гематокриту та гемоглобіну, скорочення часу згортання крові.

Спільною суттєвою ознакою аналога та винаходу, що заявляється, є те, що досліджуються показники крові, які характеризують патогенетичні зміни при преєклампсії у вагітних.

Але цей спосіб є недостатньо ефективним тому, що ці ранні ознаки преєклампсії являються вже першими клінічними проявами самого ускладнення, а не доклінічними його признаками.

Найбільш близьким за технічною сутністю та результатом, що досягається, є спосіб, який полягає у визначенні показників клітинної ланки імунітету, а саме лейкоцитів, Т-лімфоцитів (хелперів та супресорів), В-лімфоцитів, імунглобулінів А, М, G, циркулюючих імунних комплексів (Грищенко В.І., Щербина М.О., Ліпко О.П. Імунологічні зміни у патогенезі пізнього гестозу. // Педіатрія, акушерство та гінекологія.-1997.-№1.-С.51-54). Характерними ранніми проявами преєклампсії визнано: активація та збільшення Т-лімфоцитів, зростання Т-лімфоцитів хелперів, зниження Т-супресорів та В-лімфоцитів, зменшення імунглобулінів А,М,G, наростаюче збільшення циркулюючих імунних комплексів та натуральних кіперних клітин по мірі наростання проявів преєклампсії.

Спільною суттєвою ознакою прототипу та винаходу, що заявляється, є те, що визначають імуннологічні показники крові.

Цей спосіб є недостатньо ефективним, тому що визначається лише клітинна ланка функціонування імунної системи. Вона відображає тільки початковий рівень змін при розвинутій преєклампсії, що не дає змоги заздалегідь достовірно передбачити розвиток цього ускладнення та своєчасно призначити патогенетичне обґрунтовані профілактику та терапію.

В основу винаходу поставлена задача розробки способу прогнозування розвитку преєклампсії у вагітних з первинною артеріальною гіпертензією шляхом дослідження показників системи цитокінів в крові, що забезпечить своєчасне виявлення критеріїв можливого розвитку гестозу у даної категорії вагітних і дасть змогу провести ранні патогенетичне обґрунтовані профілактичні заходи та забезпечити виношування вагітності та народження здорової доношеної дитини.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі, який полягає у визначенні імуннологічних показників крові, новим є те, що дослідження проводять до 20 тижнів вагітності, визначають рівень цитокінів, а саме, інтерлейкіну 2 (ІЛ 2), фактору некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та інтерлейкіну 10 (ІЛ 10), додатково визначають кількість натуральних клітин-кіллерів (NK-клітин), при цьому розвиток преєклампсії прогнозують при зростанні інтерлейкіну 2 більш як 30пкг/мл, ФНП- $\alpha$  до 50,5пкг/мл та вище, зменшенні інтерлейкіну-10 нижче 12,0пкг/мл, а також зростанні натуральних клітин кілерів до 15% і більше.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом полягає у такому. При розвитку преєклампсії цитокіни запускають послідовний ланцюг реакцій, які порушують функцію ендотелію судин. Порушення рівноваги в цій системі призводить до підвищення судинного тону та гіпертензії. Зазначені параметри рівня цитокінів та NK-клітин в першій половині вагітності достовірно свідчать про можливий ранній розвиток преєклампсії у жінок з первинною артеріальною гіпертензією, незалежно від ступеню важкості останньої.

Тому визначення цитокінового профілю та співвідношення про- та протизапальних цитокінів є найбільш інформативною та ранньою ознакою розвитку преєклампсії на ранніх термінах вагітності у жінок з артеріальною гіпертензією.

Таким чином, отримані нами дані дозволяють прослідкувати динаміку розвитку преєклампсії при артеріальній гіпертензії від ранніх до його тяжких проявів. Проведені дослідження та аналіз результатів свідчить про необхідність особливу увагу приділяти діагностиці доклінічних патогенетичних змін, як функціональної основи преєклампсії та її наростання, що дозволить переглянути традиційний підхід до ведення вагітних з артеріальною гіпертензією, профілактики та лікування преєклампсії. Вивчення фізіологічних та патофізіологічних імунних змін та механізмів дії цитокінів являється перспективним напрямком для досліджень і дозволить в подальшому не тільки розширити уявлення про патогенез гестозу, але й визначити діагностичні та прогностичні критерії преєклампсії, розробити варіанти патогенетичне обґрунтованої профілактики та терапії.

Спосіб здійснюють таким чином.

Визначення активності натуральних кіллерних клітин-NK (CD 16), кількості лімфоцитів та їх субпопуляцій в периферійній крові проводиться за методом непрямой імуофлюоресценції після їх специфічного з'єднання з моноклональними антитілами до поверхневих диференціювальних антигенів. Вироблення цитокінів інтерлейкінів ІЛ-2, ІЛ-10, фактору некрозу пухлини-альфа (ФНП- $\alpha$ ) визначали в пкг/мл. В роботі використовуються кластери диференціювання CD 16 (виробництва "Сорбент. Лтд., Москва). Його визначення проводиться згідно з методикою виробника. Концентрацію цитокінів визначають імуоферментним методом. Для визначення рівню ФНП- $\alpha$  використовують тест системи ТОВ "Протеїновий контур", М.Санкт-Петербург. Для визначення вмісту сироваткових цитокінів - інтерлейкіну 2 та інтерлейкіну 10 використані тест системи "IMMUNOTECH", Франція. Рівень цитокінів визначають в пкг/мл, натуральних кіллерних клітин - NK (CD 16) в %.

Дослідження проводять до 20 тижнів вагітності. Розвиток прееклампсії прогнозують при зростанні інтерлейкіну 2 більш як 30пкг/мл, ФНП-  $\alpha$  до 50,5пкг/мл та вище, зменшенні інтерлейкіну -10 нижче 12,0пкг/мл, а також зростанні натуральних клітин кіллерів до 15% і більше.

#### Приклад 1

Вагітна Д., 38 років, історія пологів №828/2003р., знаходилась в клініці з діагнозом: Вагітність І, 18 тижнів, первинна артеріальна гіпертензія 2 ступеню. При визначенні імунних показників були виявлені наступні дані: інтерлейкін 2 складав 123,4пкг/мл, ФНП- $\alpha$  - 438,2пкг/мл, інтерлейкін 10-7,4пкг/мл. Натуральні клітини-кіллери склали 17,9%. В терміні 28 тижнів у вагітної розвинулась тяжка прееклампсія, була також діагностована затримка росту плода 3 ступеню. Вагітність закінчилась передчасними пологами в 34 тижня вагітності та антенатальною загибеллю плода.

#### Приклад 2

Вагітна М., 39 років, історія пологів 1772/2002р., знаходилась в клініці з діагнозом: Вагітність І, 20 тижнів, первинна артеріальна гіпертензія 2 ступеню. При визначенні імунних показників були виявлені наступні дані:

інтерлейкін-2 складав 85,6пкг/мл, ФНП- $\alpha$  - 58,2пкг/мл, інтерлейкін 10-6,3пкг/мл. Натуральні клітини-кіллери склали 16,8%. В терміні 32 тижня у вагітної розвинулась прееклампсія 2-3 ступеню, була також діагностована затримка росту плода 2 ступеню. Вагітність закінчилась передчасними пологами шляхом кесарського розтину в терміні 36 тижнів вагітності. Народився хлопчик вагою 2330г., 50см, 6 балів за шкалою Апгар в асфіксії 2 ступеню. На 14 добу дитина була переведена у відділення молодшого дитинства для подальшого лікування.

#### Приклад 3

Вагітна Н., 21 рік, історія пологів 900/2003р., знаходилась в клініці з діагнозом: Вагітність І, 16 тижнів, первинна артеріальна гіпертензія 2 ступеню. При визначенні імунних показників були виявлені наступні дані:

інтерлейкін-2 складав 12,2пкг/мл, ФНП- $\alpha$ , - 8,2пкг/мл, інтерлейкін 10-14,4пкг/мл. Натуральні клітини-кіллери склали 12,4%. Прееклампсія 1 ступеню розвинулась пізно в терміні 37 тижнів та носила нетяжкий характер. Пологи наступили в 39 тижнів, самостійні. Народилась здорова, доношена дитина вагою 4300, 8 балів за шкалою Апгар і була виписана на 7 добу.

Таким чином, використання даного способу дозволяє на ранніх термінах вагітності прогнозувати розвиток прееклампсії у жінок з первинною артеріальною гіпертензією, що дає можливість своєчасного проведення патогенетичне обґрунтованих профілактичних заходів з метою забезпечення виношування вагітності та народження здорової доношеної дитини.