



УКРАЇНА

(19) UA (11) 14785 (13) U  
(51) МПК  
A61B 5/083 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ГІПОКСІЇ ПЛОДУ У ВАГІТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

1

2

(21) u2006000005

(22) 03.01.2006

(24) 15.05.2006

(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.

(72) Рожковська Наталія Миколаївна, Борщова  
Олена Петрівна(73) ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІ-  
ВЕРСИТЕТ

(57) Спосіб діагностики гіпоксії плоду у вагітних з прееклампсією шляхом імунологічних досліджень, який **відрізняється** тим, що проводять імуноферментний аналіз спектра антифосфоліпідних антитіл в крові вагітної і при зростанні їх рівня у 2 рази і більше визначають розвиток плацентарної недостатності, яка призводить до гіпоксії плоду.

Корисна модель відноситься до області медицини, а саме акушерства і гінекології, і може бути використана для діагностики гіпоксії плоду у вагітних з прееклампсією.

Проблема збереження репродуктивного здоров'я населення в умовах складної демографічної ситуації заслуговує особливої уваги. Серед причин репродуктивних втрат важливе місце посідають аутоімунні порушення у вагітних жінок, до яких відноситься антифосфоліпідний синдром (АФС). Доведено, що ускладнення вагітності виникають не тільки при наявності клінічних проявів АФС, але й при безсимптомній циркуляції антифосфоліпідних антитіл (АФА). Підвищення АФА призводить до розвитку таких ускладнень, як невиношування вагітності, синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плоду, плацентарна недостатність, хронічна та гостра внутрішньоутробна гіпоксія плоду, антенатальна загибель плоду у II та III триместрах вагітності, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, ранній початок та розвиток тяжких форм гестозу, тромбоемболічні ускладнення в післяпологовому періоді [1].

Відомі способи діагностики фетоплацентарної недостатності (ФПН) в пізні строки вагітності. Суть способів полягає в дослідженні косвених ознак ФПН, а саме у визначенні гормонів в крові і сечі вагітної, і дослідженні об'ємного кровотока у міжворсинчастому просторі.

Однак, вказані способи є малоінформативними, так як не відображають істинного стану фетоплацентарного комплексу.

Найбільш близьким до запропонованого технічного рішення є розробка, яка стосується прогнозування та профілактики прееклампсії у вагітних з

антифосфоліпідним синдромом [2], в якій визначали стан імунної системи гемостазу, стан бульбарного відділу мікроциркуляторного русла і гемодинаміки фетоплацентарного комплексу у вагітних з прееклампсією та АФС, рівень АФА шляхом клініко-лабораторних, радіоімунологічних, гістологічних, а також доплерометричних гемодинаміки фетоплацентарного комплексу.

Однак, даний спосіб не включає увесь спектр антифосфоліпідних антитіл та антитіла до протромбіну та аннексину V, що не дозволяє з достатнім ступенем точності оцінити стан гемостазу та аутоімунні порушення у вагітної з прееклампсією та патологічним рівнем АФА.

В основу корисної моделі поставлено задачу вдосконалення способу діагностики гіпоксії плоду у вагітних з прееклампсією шляхом проведення імуноферментного аналізу спектру антифосфоліпідних антитіл (АФА) вагітної та ролі антитілоутворення до  $v_2$ -ГП-1, протромбіну та аннексину V у розвитку плацентарної недостатності (ПН) у вагітної з прееклампсією та затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) плоду, що дозволить підвищити точність діагностики і своєчасно обрати адекватну тактику лікування гіпоксії.

Поставлена задача вирішується тим, щ, згідно корисної моделі, проводять імуноферментний аналіз спектру антифосфоліпідних антитіл вагітної і при зростанні їх рівня у 2 рази і більше визначають розвиток плацентарної недостатності, яка призводить до гіпоксії плода.

Спосіб виконується наступним чином.

За запропонованим способом було проведено клініко-лабораторне обстеження 135 вагітних. Критеріями вибору вагітних в основну групу (105 жі-

(19) UA (11) 14785 (13) U

нок) були: наявність в анамнезі 2 та більш мимовільних викидней та/або передчасних пологів, антенатальна загибель плоду, вказівки на ранній розвиток гестозу, ПН, СЗВУР плоду, судинні порушення, у тому числі тромбози периферичних венонних та артеріальних судин, а також лабораторні данні - патологічні зміни у системі гемостазу. Контрольну групу склали 30 жінок з необтяженим перебігом вагітності.

Вік вагітних контрольної групи коливався від 19 до 38 років. Кількість першо- і повторнородящих була рівною. Всі пацієнтки контрольної групи народили вчасно, гестаційний вік в терміні пологів становив  $38,2 \pm 0,4$  тижні. Всі діти контрольної групи при народженні були оцінені по шкалі Апгар 7-8 балів, маса тіла при народженні дорівнювала від 2900 до 4200г, зріст - від 49 до 56см.

Пацієнтки основної групи були репрезентативні за віком. Ступінь тяжкості гестозу оцінювали по шкалі Гоеск у модифікації Г.М.Савельєвої. Переважали вагітні з легким та середнім ступенем преєклампсії. Всі вагітні обстежені стандартними клініко-лабораторними методами. Оцінка фетоплацентарного комплексу під час вагітності включала проведення ультразвукової фотометрії, кардіотокографії, визначення біофізичного профілю плода. Ультразвукова плацентографія включала вивчення розташування, товщини і структури плаценти, ступеня її зрілості, характеристику навколоплідних вод. Окрім традиційного клінічного обстеження вагітних, проводили бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження піхвових виділень, імуноферментний скринінг на захворювання, що передаються статевим шляхом.

Спеціальні методи дослідження включали: коагуляційні тести на наявність вовчакового антикоагулянту (ВА), визначення спектру та рівень автоантитіл до мембранних ФЛ (КЛ, ФЕ, ФС, ФХ), рівень автоантитіл до  $v_2$ -ГП-1, протромбіну та аннексину V за допомогою методів імуноферментного аналізу та ФЛ-залежних коагуляційних тестів. Вимірювали оптичну щільність (ОЩ) при 492нм; результати аналізу оцінювали за допомогою фотометру "Multiscan MCC/340" (Labsystems, Фінляндія). Дослідження виконували двократно в строки 30-36 тижнів гестації, коли спостерігається патологічне підвищення продукції АФА.

За результатами обстеження вагітних було розподілено на групи. Першу групу склали 35 жінок з гіпоксією та СЗВУР плоду, другу групу - 35 жінок з преєклампсією різного ступеня тяжкості, третю - 35 жінок з преєклампсією та СЗВУР плоду, четверту (контрольну) - 30 здорових жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

При дослідженні рівня антитіл до мембранних фосфоліпідів у вагітних з преєклампсією та/чи СЗВУР плоду виявлено зростання продукції АФА класів IgM і (або) IgG у порівнянні з фізіологічною вагітністю, де патологічного рівня АФА не виявлено. Патологічний рівень АФА у I-й групі виявлено у 14 (40%) вагітних, у II-й групі - у 12 (34,3%), у III - у 24 (68,6%) пацієнток. При індивідуальному аналізі встановлено, що чинниками, які сприяють підвищеній продукції автоантитіл, є вік вагітної понад 30 років і паритет (більш високі титри АФА спостерігались у повторнородящих жінок у порівнянні з первородящими).

При аналізі екстрагенітальної патології виявлено, що вагітним з патологічним рівнем АФА притаманна висока частота захворювань серцево-судинної системи 21 (42%), сечовивідної системи - у 14 (28%), порушення жирового обміну - у 12 (24%), захворювання щитовидної залози у 6 (12%), захворювання, пов'язані зі зрушеннями функції нервової системи (часті мігрені, струс мозку, нейродерміт та ін.) - у 5 (10%).

Аналіз репродуктивного анамнезу обстежених жінок показав, що у жінок з патологічним рівнем АФА частіше зустрічається тяжкий гестоз 14 (28%), перинатальні втрати 7 (14%), звичне невиношування 8 (16%), передчасні пологи 14 (28%) та переривання вагітності за медичними показаннями 6 (12%), ніж у вагітних з нормальним рівнем АФА.

Динаміка рівня IgG-антифосфоліпідних антитіл приблизно повторювала таку для IgM-антитіл, хоча їх титри були нижчими. Персистенцією переважно IgM-антитіл до мембранних фосфоліпідів можна пояснити відсутність тяжких порушень системи гемостазу, які пов'язують з ефектами вовчакового антикоагулянту.

При аналізі спектру та частоти виявлення АФА було з'ясовано, що частіше зустрічаються IgM та IgG АФА до КЛ та ФС (табл. 1).

Таблиця 1

Частота виявлення АФА різних класів у обстежених вагітних

Групи вагітних	Тип автоантитіл							
	аКЛ-АТ, абс.ч.(%)		аФС-АТ, абс.ч.(%)		аФЕ-АТ, абс.ч.(%)		аФХ-АТ, абс.ч.(%)	
	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG
I(n=35)	9(25,7)	8 (22,9)	9(25,7)	9(25,7)	11 (31,4)	6(17,1)	9(25,7)	12 (31,4)
II (n=35)	6(17,1)	2 (5,7)	9(25,7)	6 (17,1)	9(25,7)	3 (8,6)	9(25,7)	4 (11,4)
III(n=35)	21 (60)	11 (31,4)	17 (48,6)	12 (31,4)	17 (48,6)	8 (22,9)	18 (51,4)	3 (8,6)

У жінок з підвищеною продукцією АФА є характерною висока частота загрози переривання вагітності - 47,3% та раннього токсикозу - 39,4% у порівнянні з фізіологічним рівнем АФА (20% та 13,3% - відповідно).

У першій групі був більш ранній розвиток преєклампсії в терміні 30-34 тиж. вагітності у 44,7% жінок, в той час як у 2-гій групі тільки-16,6%. Гестоз середнього ступеня та тяжкий частіше зустрічався у групі з патологічним рівнем АФА (23,7% та 21%Х

ніж у групі з фізіологічним рівнем АФА (16,6%), в якій не було випадків тяжкого гестозу.

Аналіз наслідків вагітності та пологів довів, що серед жінок з патологічним рівнем АФА передчасні пологи були у 4 рази, а абдомінальне родорозрішення шляхом операції кесаревого розтину у 1,5 рази частіше, ніж у групі з фізіологічним рівнем АФА.

Показаннями до кесаревого розтину були гестоз (69,4%), рубець на матці після кесаревого розтину (28,9%) та критичний стан плода (1,5,7%).

При аналізі перинатальних наслідків було виявлено, що у жінок з патологічним рівнем АФА

майже в 4 рази частіше народжувались недоношені новонароджені з признаками затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Тяжка асфіксія при народженні була тільки у групі з патологічним рівнем АФА.

Під час аналізу рівня АФА у групі з патологічним рівнем АФА було встановлено, що найбільш високі рівні IgG та/чи IgM зустрічаються у жінок з тяжким гестозом, обтяженим внутрішньоутробною гіпоксією та гіпотрофією плода.

Серед вагітних з патологічним рівнем АФА в третій групі також частіше мали місце підвищення рівнів АТ до в<sub>2</sub>-ГП-1 та аннексину V.

Таблиця 2

Частота виявлення АТ до в<sub>2</sub>-ГП-1, протромбіну та аннексину V

Групи вагітних	ав <sub>2</sub> -ГП-1-АТ, асб.ч.(%)		аАннексин V-АТ, асб.ч.(%)		аПротромбін-АТ, асб.ч.(%)	
	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG
I (n=35)	2 (5,7)	3 (8,6)	3 (8,6)	1 (2,8)	2 (5,7)	
II(n=35)	1 (2,8)	2 (5,7)	2 (5,7)	1 (2,8)	3 (8,6)	
III(n=35)	3 (8,6)	2 (5,7)	4(11,4)	2 (5,7)	2 (5,7)	1 (2,8)

Таким чином, можна зробити висновок, що збільшення рівня IgG та IgM АФА та пов'язаних з ними глікопротеїнів в<sub>2</sub>-ГП-1, протромбіну та аннексину V є негативним прогностичним критерієм перебігу вагітності і може служити діагностичним критерієм розвитку тяжких форм гестозу та внутрішньоутробної гіпоксії та гіпотрофії плода.

В порівнянні з прототипом, запропоноване технічне рішення дозволяє підвищити точність діагностики гіпоксії плода у вагітних з прееклампсією і своєчасно призначити адекватну терапію таким

вагітним з метою запобігання подальшого розвитку внутрішньоутробної гіпоксії та гіпотрофії плода.

Література:

1. Керчелаева С.Б. Значение антител к фосфолипидам и фосфолипидсвязывающим белкам при неразвивающейся беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2003. - №4. - С.11-16.

2. Банахевич Р.М. Прогнозування та профілактика прееклампсії у вагітних з антифосфоліпідним синдромом.: Автореф.дис. ... канд..мед.н. - Донецьк, 2005.