



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **53270** (13) **U**
(51) МПК (2009)
G01N 33/48МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ ПРИ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ**

1

(21) u201005921

(22) 17.05.2010

(24) 27.09.2010

(46) 27.09.2010, Бюл. № 18, 2010 р.

(72) ГРЕЧАНІНА ОЛЕНА ЯКІВНА, ГРЕЧАНІНА
ЮЛІЯ БОРИСІВНА, ГУСАР ВЛАДИСЛАВА АНА-
ТОЛІВНА, ВАСИЛЬЄВА ОКСАНА ВАСИЛІВНА,
АЛІЄВА ТАРАНА ДЖАФАРОВНА(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ(57) Спосіб профілактики репродуктивних втрат
при гіпергомоцистеїнемії шляхом призначення

2

майбутній матері протягом 2-х місяців перед плануванням вагітності та/або під час I триместру вагітності під контролем рівня гомоцистеїну у крові дієти з обмеженням білкових продуктів, що містять велику кількість метіоніну, та фолієвої кислоти, з дотриманням тільки дієти при нормалізації рівня гомоцистеїну, який **відрізняється** тим, що жінці додатково проводять молекулярне дослідження генів MTHFR і MTRR, та при наявності поліморфізмів 667 C/T MTHFR та/або 66 A/G MTRR їй призначають вітамін B6 по 50 мг, вітамін B12 по 1 мг та бетаїн по 3 мг на добу.

Корисна модель стосується медицини і може бути використана для профілактики репродуктивних втрат у медико-генетичній та акушерсько-гінекологічній практиці.

Причиною репродуктивних втрат є природжені та спадкові захворювання, питома вага яких надзвичайно велика. Індивідуальна первинна (преконцепційна) та вторинна (пренатальна) профілактика природженої та спадкової патології на різних етапах раннього онтогенезу є перспективним напрямком клінічної генетики.

Гіпергомоцистеїнемія у матері обумовлює цілий ряд акушерських ускладнень та репродуктивних втрат - як на ранніх етапах розвитку вагітності (дефект імплантації ембріона, звичне невиношування вагітності), так і у пізніші терміни (хронічна фетоплацентарна недостатність, затримка росту плода, антенатальна загибель плода, гестоз, передчасні пологи). Гомоцистеїн має властивість вільно переходить через плаценту і надавати пряму ембріотоксичну дію, викликати важкі вади розвитку у плоду: вроджені вади центральної нервової системи (аненцефалія, менінгоцеле), вроджені вади серця тощо (Фетисова І.Н. Полиморфізм генів фолатного обміну і болезні человека // Вестник новых медицинских технологий - 2007. - Т. X. - №1. - с.124-145).

Відомий спосіб профілактики репродуктивних втрат шляхом призначення майбутній матері фолієвої кислоти (4 мг на добу) та вітаміну Е (100 мг на добу) протягом 2-х місяців перед плануванням вагітності (Ромадіна О.В. Препаративна профі-

лактика в умовах сучасної екологічної ситуації: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - К., 1994. - 24 с.)

Недоліком цього способу є недостатня ефективність у зв'язку з відсутністю індивідуальних показань до застосування та зручного моніторингу його ефективності.

Відомий також спосіб профілактики репродуктивних втрат шляхом призначення дієти з обмеженням білкових продуктів, що містять велику кількість метіоніну, та фолієвої кислоти. Він полягає у тому, що при виявленні у жінки гіпергомоцистеїнемії перед плануванням або на ранніх термінах вагітності їй призначають дієту з обмеженням білкових продуктів, що містять велику кількість метіоніну, та фолієву кислоту (4 мг на добу) протягом 2-х місяців перед плануванням вагітності та/або під час I триместру вагітності - під контролем рівнів гомоцистеїну та амінокислот у крові. Якщо після курсу терапії визначається нормальний рівень гомоцистеїну, то під час II-III триместрів вагітності жінка дотримується тільки дієти (Калашникова Е.А. Ассоциация наследственных факторов тромбофилии с невынашиванием беременности у женщин в русской популяции // Медгенетика. - 2005. - № 8 - с. 386-391).

Даний спосіб профілактики репродуктивних втрат при гіпергомоцистеїнемії є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його обрано за прототип.

Недоліками цього способу є недостатня ефективність, обумовлена тим, що відомий терапевтичний комплекс „дієта з обмеженням білкових про-

(19) **UA** (11) **53270** (13) **U**

дуктів, що містять велику кількість метіоніну + фолієва кислота" діє тільки на прискорення перетворення метіоніну на цистеїн та зменшення кількості гомоцистеїну у крові за допомогою фермента цистатіон-β-синтетази. При наявності порушень реакцій реметилування гомоцистеїну в метіонін за допомогою ферментів MTHFR та MTRR (метилентетрагідрофолатредуктази та метіонінсинтазиредуктази), кофакторами яких є, окрім фолієвої кислоти, вітаміни B6, B12 та бетаїн, ця схема профілактики репродуктивних втрат буде недостатньою.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі покладено задачу підвищення ефективності профілактики репродуктивних втрат при гіпергомоцистеїнемії.

Задачу, яку покладено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі профілактики репродуктивних втрат при гіпергомоцистеїнемії шляхом призначення майбутній матері протягом 2-х місяців перед плануванням вагітності та/або під час I триместру вагітності під контролем рівня гомоцистеїну у крові дієти з обмеженням білкових продуктів, що містять велику кількість метіоніну, та фолієвої кислоти, з дотриманням тільки дієти при нормалізації рівня гомоцистеїну, згідно з корисною моделлю, жінці додатково проводять молекулярне дослідження генів MTHFR і MTRR, та при наявності поліморфізмів 667 C/T MTHFR та/або 66 A/G MTRR їй призначають вітамін B 6 по 50 мг, вітамін B12 по 1 мг та бетаїн по 3 мг на добу.

Технічний ефект корисної моделі, а саме підвищення ефективності профілактики репродуктивних втрат на різних етапах раннього онтогенезу досягають за рахунок індивідуалізації показань до застосування (визначення наявності поліморфізмів генів MTHFR і MTRR у майбутньої матері з гіпергомоцистеїнемією або репродуктивними втратами у анамнезі) і синергізму дієти, фолієвої кислоти та інших кофакторів фолатного циклу (вітамінів B6, B12 та бетаїну). Це дозволяє покращити реакції перетворення гомоцистеїну, зменшити його вміст у крові і тим самим - запобігти розвитку порушень мікроциркуляції у стінці матки і плаценти та антенатальній загибелі плоду.

Спосіб виконують наступним чином. При наявності у майбутньої матері гіпергомоцистеїнемії та/або репродуктивних втрат в анамнезі (дефекти імплантації ембріона - позаматкова вагітність, звичне невиношування вагітності, антенатальна загибель плода) їй проводять молекулярне дослідження генів MTHFR і MTRR (у зразках венозної крові за стандартною методикою). При наявності поліморфізмів 667 C/T MTHFR та/або 66 A/G MTRR їй призначають дієту з обмеженням білкових продуктів, що містять велику кількість метіоніну, фолієву кислоту по 4 мг на добу та кофакторну терапію (вітамін B6 по 50 мг, вітамін B12 по 1 мг, бетаїн по 3 мг на добу) - під контролем рівня гомоцистеїну у крові. Вміст гомоцистеїну в нормі 5,0-15,0 мкмоль/л.

Дієта припускає зниження кількості споживання білків при нормальному вмісті вуглеводів і жирів. Виключено продукти і блюда, що містять велику кількість метіоніну як тваринного, так і

рослинного походження (круп, м'ясо, риба, неочищені і дезодоровані рослинні олії). Виключають дуже гарячі і холодні блюда. Хімічний склад і енергоцінність. білки - 35-45 г (60-65 % рослинні), жири - 40-55 г, вуглеводи - 250-350 г, енергоцінність - 1500-1800 ккал.

Хліб і борошняні вироби. Житній хліб, кондитерські борошняні вироби в обмеженій кількості (не більш 150 г у день) з борошна вищого сорту. Виключають: інші хлібобулочні і борошняні вироби.

Супи. На овочевих відварах, слабких м'ясних і рибних бульйонах, на молоці (50×50) з овочів, в обмеженій кількості з круп і макаронних виробів (не більш 30 г за прийом їжі). Виключають: з бобовими, з м'ясними і рибними гарнірами до перших блюд.

М'ясо, птиця. Блюда з відвареного м'яса і птиці, варіння проводять у великій кількості води на 1 частину м'ясного продукту 4-5 л води. Можна використовувати блюда такі, як пудинги і суфле з відвареного м'яса. Виключають: нежирні види і сорти м'яса, м'ясо шматком, ковбаси.

Риба. Відварена у великій кількості води. Рубані вироби з відвареної риби - пудинги і суфле, тефтельки, котлети з додаванням рослинної клітковини. Виключають: нежирні види свіжої і соленої риби, ікру.

Молоко і молочні продукти. Молоко дозволяють в будь-якому виді. Сир в обмеженій кількості (не більш 25-30 г у день).

Яйця. Виключають.

Крупи. В обмеженій кількості - не більш 30 г за прийом їжі (рисова, гречана). Виключають: пшоно, перлову, ячну, бобові.

Овочі. Морква, капуста, буряк, огірки, помідори у свіжому, соловому і консервованому виді.

Закуси. На основі овочів, заправляють сметаною, оливковою олією, з додаванням м'ясної чи рибної гастрономії (по 20-30 г на 100 г виходу). Виключають: закуски, заправлені майонезом і не дезодорованими, нерафінованими рослинними оліями, сири.

Плоди, солодкі блюда, солодощі. Свіжі, сплі, солодкі фрукти і ягоди сирі й у блюдах. Сушені фрукти в розмоченому виді і різних блюдах (чорнослив, курага, урюк, інжир). Мед, варення, мармелад. Виключають, шоколад, вироби з білковим кремом, бісквіти, безе.

Соуси і пряності. Маргарин, соуси на овочевих відварах, фруктові, гірчиця. Кріп, петрушка, селера, лавровий лист. Виключають: олію вершкову, майонез.

Напої. Чай, кава на воді з додаванням молока, вершків. Відвари із шипшини, сушеної чорниці, чорної смородини, полуниці, черемшини та ін.

Жири. Маргарин, з рослинних жирів - оливкова олія, рафіновані і дезодоровані олії. Виключають: вершкову олію, жири тваринного походження, кулінарні жири.

Після нормалізації рівня гомоцистеїну жінка дотримується тільки дієти.

Ефективність способу ілюструє наступний приклад: Приклад. Хвора Г., 40 років, направлена до спеціалізованого медико-генетичного центру з обтяженим акушерським анамнезом. Відомо, що і

вагітність у жінки (від 1-го чоловіка) закінчилася пологами трійнею: 1-й хлопчик - здоровий; 2-й і 3-й - з вродженими вадами серця - померли в періоді новонародженості. II і III вагітності (від 2-го чоловіка) - позаматкові; маткові труби видалені. Далі проведено три спроби екстракорпорального запліднення (ЕКЗ); вагітності завмирили в малому терміні.

У процесі обстеження пари було встановлено, що каріотип подружжя - без ознак патології (пробанда: 46, XX, 2 % хромосомної нестабільності; чоловік: 46, XY, 1 % хромосомної нестабільності). При молекулярному дослідженні у жінки був виявлений генетичний компаунд: поліморфізм 677 C/T MTHFR в гетерозиготному і 66 A/G MTRR у гомозиготному стані. У чоловіка: поліморфізм 66 A/G MTRR у гомозиготному стані. Рівень гомоцистеїну в крові у жінки був помірно збільшений (17,4 мкмоль/л), у чоловіка - у межах фізіологічної норми (12,5 мкмоль/л).

Таким чином у жінки було знайдено порушення фолатного циклу, що негативно позначалося на її репродуктивній функції. Це призвело до розвитку позаматкових вагітностей і стало причиною раннього переривання наступних вагітностей.

Для нормалізації репродуктивної функції жінки розробили наступну індивідуальну тактику: дотримання дієти з обмеженням білкових продуктів, що містять велику кількість метіоніну (Житній хліб, кондитерські борошняні вироби в обмеженій кількості (не більш 150 г у день) з борошна вищого сорту. Супи на овочевих відварах, слабких м'ясних

і рибних бульйонах, на молоці (50×50) з овочів, в обмеженій кількості з круп і макаронних виробів (не більш 30 г за прийом їжі). Блюда з відвареного м'яса і птиці, варіння проводять у великій кількості води на 1 частину м'ясного продукту 4-5 л води. Риба відварена у великій кількості води. Рубані вироби з відвареної риби - пудинги і суфле, тефтельки, котлети з додаванням рослинної клітковини. Молоко і молочні продукти. Сир в обмеженій кількості (не більш 25-30 г у день). Рисова та гречана крупи в обмеженій кількості - не більш 30 г за прийом їжі. Морква, капуста, буряк, огірки, помідори у свіжому, солоному і консервованому виді. Закуси на основі овочів, заправлені сметаною, оливковою олією, з додаванням м'ясної чи рибної гастрономії (по 20-30 г на 100 г виходу). Свіжі, спілі, солодкі фрукти і ягоди сирі й у блюдах. Сушені фрукти в розмоченому виді і різних блюдах (чорнослив, курага, урюк, інжир). Мед, варення, мармелад. Соуси і пряності. Чай, кава на воді з додаванням молока, вершків. Відвари із шипшини, сушеної чорниці, чорної смородини, полуниці, черемшини та ін. Оливкова олія, рафіновані і дезодоровані олії та лікування кофакторами фолатного циклу (фолієва кислота - 4 мг, вітамін B6 - 50 мг, вітамін B12 - 1 мг бетаїн - 3 мг на день) - під контролем рівня гомоцистеїну у крові. Після місяця лікування рівень гомоцистеїну виявився у межах норми (10,5 мкмоль/л), жінка продовжувала дотримуватися дієти, проведено ефективне ЕКЗ, плин вагітності - без ознак патології.