



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **115384**

(13) **U**

(51) МПК

G01N 33/48 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2016 11742	(72) Винахідник(и):	Щербина Микола Олександрович (UA), Ліпко Оксана Петрівна (UA), Щербина Ірина Миколаївна (UA), Диннік Олександра Олексіївна (UA)
(22) Дата подання заявки:	21.11.2016	(73) Власник(и):	ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	10.04.2017	(74) Представник:	Свтушенко Тамара Григорівна
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.04.2017, Бюл.№ 7		

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ТЯЖКОЇ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування розвитку тяжкої прееклампсії включає визначення плацентарних факторів ризику розвитку цього захворювання. При діагностуванні de novo артеріальної гіпертензії в сироватці крові матері методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням тест-системи на напівавтоматичному мікростриковому аналізаторі визначають рівень трансформуючого фактора росту (ТФР). При підвищенні рівня ТФР до 14637 ± 529 пг/мл прогнозують розвиток тяжкої прееклампсії.

UA 115384 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до акушерства, і може бути використана для прогнозування розвитку тяжкої прееклампсії.

Артеріальна гіпертензія вагітних займає особливе місце серед актуальних питань сучасної медицини і вважається однією з найбільш поширених форм патології у вагітних. Відповідно до рекомендацій більшості наукових організацій світу, включаючи ВООЗ, прееклампсія визначається як специфічне для другої половини вагітності ускладнення, яке діагностують при виникненні *de novo* артеріальної гіпертензії (АТ > 140/90 мм рт.ст) і протеїнурії (понад 0,3 г / добу) після 20 тижнів вагітності.

Тяжку прееклампсію діагностують при наявності одного і більше таких симптомів як виражений головний біль, АТ > 160/100 мм рт.ст. і більше, вимірний, як мінімум, двічі з інтервалом 6 годин в горизонтальному положенні вагітної; протеїнурія 5 г/добу і більше або 3+ в окремих порціях сечі, визначених двічі протягом 4 годин і більше; олігурія 500 мл/добу і менше; набряк легенів або легенева недостатність; біль в епігастрії або правому підребер'ї, погіршення функції печінки; зорові порушення, неврологічна симптоматика; зниження кількості тромбоцитів, тромбоцитопенія; затримка росту плода [Наказ МОЗ України № 676 від 31 грудня 2004 р. "Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги"]

Відомі критерії діагностики тяжкої прееклампсії є недостатньо точні, так як базуються на клініко-лабораторних ознаках, які є ознаками багатьох патологічних станів вагітності та її ускладнень. Так, наприклад, відомо, що багато із тих факторів, що призводять до прееклампсії, є факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Рядом авторів були встановлені дані, які свідчать, що материнська ендотеліальна дисфункція виникає ще до клінічних проявів прееклампсії та зберігається в деяких випадках і після пологів. Більш того, відомі критерії реєструють вже патологію, в той час, як фахівці потребують ознак її розвитку.

У зв'язку з цим, один із основних напрямків досліджень в останні роки передбачає визначення плацентарних факторів у пацієнток з прееклампсією для оцінки їх потенціальної ролі як неінвазивного методу прогнозування або ранньої діагностики прееклампсії.

На сьогодні для ранньої діагностики або прогнозування розвитку прееклампсії визначають наступні плацентарні маркери ризику розвитку цього захворювання або діагностики на доклінічній стадії: ендоглін, зовнішньоклітинну фетальну ДНК (effDNA), пентраксин 3 (PTX 3), асоційований з вагітністю протеїн-А плазми (PAPP-A), вісфатин, адреномедулін, аутоантитіла до рецептору ангіотензину II типу 1 (AT1) [Веропотвелян П.Н. Современные подходы к диагностике преэклампсии / П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, Е.П. Смородская // Здоровье женщины. - 2013. - №8 (84). - С. 79-83].

Даний спосіб прогнозування розвитку тяжкої прееклампсії є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю і результатом, який може бути досягнутим, тому його обрано за прототип.

В основу корисної моделі поставлено задачу розширення арсеналу ефективних способів прогнозування розвитку тяжкої прееклампсії шляхом визначення трансформуючого фактора росту (ТФР).

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі прогнозування розвитку тяжкої прееклампсії, який включає визначення плацентарних факторів ризику розвитку цього захворювання, згідно з корисною моделлю, при діагностуванні *de novo* артеріальної гіпертензії в сироватці крові матері методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням тест-системи на напівавтоматичному мікростриковому аналізаторі визначають рівень трансформуючого фактора росту (ТФР) і при підвищенні рівня ТФР до 14637±529 пг/мл прогнозують розвиток тяжкої прееклампсії.

Технічний ефект корисної моделі, а саме розширення арсеналу ефективних способів прогнозування розвитку тяжкої прееклампсії, обумовлений синергізмом діагностичних заходів, які заявляються, засобів, які були використані при цьому та кількісними значеннями заявлених вимірів.

Теоретичною передумовою для розробки способу послугував той факт, що ТФР інгібує синцитіалізацію трофобласту, пригнічує проліферацію ендотеліальних клітин і сприяє розвитку фіброзу. Це призводить до порушення перфузії плаценти і, як наслідок, вивільнення різних факторів, які викликають активацію ендотелію судин, його дисфункцію з розвитком основних клінічних симптомів прееклампсії.

Спосіб виконують наступним чином: Для прогнозування розвитку тяжкої прееклампсії виконують моніторинг артеріального тиску вагітної. Та при діагностуванні *de novo* артеріальної гіпертензії додатково в сироватці крові вагітної визначають рівень трансформуючого фактора росту (ТФР) методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням тест-системи

на напівавтоматичному мікростриковому аналізаторі. І при підвищенні рівня ТФР до 14637 ± 529 пг/мл прогнозують розвиток тяжкої прееклампсії.

Ефективність способу доведена клінічними дослідженнями.

Було обстежено 59 вагітних у віці 19-39 років з прееклампсією різного ступеня тяжкості в терміні вагітності 24-34 тижні, які за ступенем тяжкості прееклампсії були розділені на 3 клінічні групи: I група - 25 вагітних з легким ступенем прееклампсії, II група - 19 вагітних з прееклампсією середнього ступеня тяжкості, III група - 15 вагітних з важким ступенем прееклампсії. Контрольну (IV групу) склали 32 здорові вагітні у віці 19-39 років в терміні вагітності 24-34 тижні з неускладненим перебігом вагітності.

З усіх обстежених пацієнток першороділь було 15 (62,7 %) в I клінічній групі, 12 (68,3 %) - в II-й, 10 (66,6 %) - в III-й і 17 (53,1 %) - в IV-й клінічній групі.

У 3 (15,8 %) вагітних II-ї і 2 (13,3 %) вагітних III-ї клінічної групи були двійні. У 7 (36,8 %) вагітних II-ї, 5 (33,3 %) вагітних III-ї і 2 (6,3 %) IV-ї клінічної групи вагітність наступила в результаті екстракорпорального запліднення. Всі пацієнтки, включені в дослідження, не мали важкої екстрагенітальної патології.

У 12 (48,0 %) вагітних I-ї групи, у 9 (47,4 %) II-ї і 10 (66,6 %) III-ї клінічної групи мала місце плацентарна недостатність різного ступеня тяжкості, підтверджена доплерометричним і гормональним дослідженнями. У 12 (80,0 %) пацієнток III-ї клінічної групи мав місце синдром затримки росту плода середнього та важкого ступеня тяжкості. В основному, це були пацієнтки, у яких клінічні ознаки гестозу реєструвалися з 24-26 тижня вагітності, проте, маніфестна клінічна картина прееклампсії і ретардації плода з'явилася тільки до 30-34 тижня вагітності.

Ступінь тяжкості гестозу встановлювалася згідно Наказу МОЗ України №670 від 31.12.2004 року. Всім вагітним проведено дослідження в сироватці крові рівня ТФР методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням комерційних наборів фірми R & D Systems (США) на напівавтоматичному мікростриковому аналізаторі ІФА Stat-fax-303plus (США). Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакетів програм Statistica7 і Excel 2010 (Microsoft).

Всі дані представлені як середньоарифметичне \pm стандартне відхилення середнього. Порівняння середніх здійснювали за допомогою двостороннього t-критерію Стьюдента для незалежних змінних. Достовірність відмінностей вважалася при $p < 0,05$.

В результаті проведеного дослідження виявлено достовірні відмінності вмісту ТФР в залежності від ступеня тяжкості гестозу в порівнянні зі здоровими вагітними ($p < 0,05$).

В I-й клінічній групі вміст ТФР склав 9960 ± 770 пг/мл, в II-й групі - 10797 ± 893 пг/мл, в III-й групі - 14637 ± 529 пг/мл, в контрольній - 8632 ± 675 пг/мл. Достовірність відмінностей між контрольною та I, II клінічними групами $p > 0,05$. Достовірність відмінностей між III-ю і контрольною групами $p < 0,05$.

Отримані результати свідчать про те, що достовірне підвищення ТФР у порівнянні із здоровими вагітними зареєстровано у вагітних з прееклампсією важкого ступеня.

Таким чином, можна зробити висновок, що достовірне підвищення ТФР є маркером важкого гестоза і може бути використано в якості прогностичного критерію розвитку його тяжких форм.

Таким чином, визначення рівня ТФР можна рекомендувати, як прогностичний маркер розвитку тяжкої прееклампсії.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування розвитку тяжкої прееклампсії, що включає визначення плацентарних факторів ризику розвитку цього захворювання, який **відрізняється** тим, що при діагностуванні де ново артеріальної гіпертензії в сироватці крові матері методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням тест-системи на напівавтоматичному мікростриковому аналізаторі визначають рівень трансформуючого фактора росту (ТФР) і при підвищенні рівня ТФР до 14637 ± 529 пг/мл прогнозують розвиток тяжкої прееклампсії.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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