



УКРАЇНА

(19) UA (11) 16103 (13) U
(51) МПК (2006)
G01N 33/49МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ

1

2

(21) u200601962

(22) 23.02.2006

(24) 17.07.2006

(46) 17.07.2006, Бюл. № 7, 2006 р.

(72) Венцківський Борис Михайлович, Жабіцька
Леся Анатоліївна(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. О.О.БОГОМОЛЬЦЯ(57) Спосіб прогнозування невиношування
вагітності, що включає дослідження сироватки

крові вагітної, який **відрізняється** тим, що після встановлення ризику розвитку невиношування вагітності раз на тиждень у сироватці крові вагітної визначають вміст оксиду азоту шляхом вимірювання рівня нітратів та нітритів, як кінцевих продуктів метаболізму оксиду азоту, модифікованим методом Грісса, і при виявленні критичного зниження оксиду азоту ≥ 54 % відносно вихідного рівня прогнозують невиношування вагітності.

Корисна модель, що заявляється, стосується медицини, а саме акушерства та гінекології, і призначена для прогнозування невиношування вагітності.

Проблема невиношування вагітності (НВ) займає одне з провідних місць серед акушерсько-гінекологічної патології і в теперішній час залишається основною причиною захворювань неонатального періоду та близько половини усіх вроджених неврологічних порушень, включаючи церебральний параліч.

В останній час велика увага приділяється профілактиці, лікуванню НВ та виходжуванню недоношених дітей. Однак, частота даної патології, як і раніше, є високою, має тенденцію до підвищення і складає, за даними різних авторів, від 8 до 25% [1].

Зростаючі можливості оцінки внутрішньоутробного стану плоду, розробка нових методів дитячої реанімації та виходжування недоношених дітей привели до того, що поняття невиношування вагітності у теперішній час змінилось. Воно об'єднує переривання вагітності у термін від запліднення до 22 тижнів, яке називають самовільним викиднем, та передчасні пологи у терміні вагітності 22-37 тижнів.

Якщо врахувати значні медичні та соціальні наслідки невиношування вагітності, стає зрозумілою гостра необхідність подальшого дослідження даної проблеми, розробка більш досконалих способів прогнозування невиношування вагітності з метою своєчасної профілактики цього ускладнення вагітності.

Наявність у практичному арсеналі лікарів удосконаленої системи прогнозування НВ може суттєво покращити якість медичної допомоги вагітним, підвищити її медичну та економічну ефективність.

Так, на основі відомих у теперішній час даних про етіопатогенез невиношування вагітності були розроблені способи прогнозування, які ґрунтуються на обчисленні ризику виникнення невиношування вагітності за окремими параметрами для ідентифікації серед вагітних групи підвищеного ризику щодо розвитку даної патології. Так, найбільш відомою і розповсюдженою є система оцінки ризику, запропонована Papernik і Kaminski та модифікована Greasy. В цю систему були об'єднані такі фактори ризику, як обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, ускладнення даної вагітності, екстрагенітальна патологія, несприятливі соціальні та економічні фактори та ін. Проте багато дослідників, зокрема Greasy і Merkats, аналізуючи такі системи оцінки ризику, виявили, що більше ніж 50% пацієнток, які народили передчасно, не входили до групи високого ризику та не мали більшості з вище перерахованих факторів ризику. За [даними I. Owen (1990), R.K. Greasy, I.R. Merkats (1990), R.S. Black, S. Flint et al. (1996), S. Vause (2000)], використання цих систем оцінки ризику не дало скільки-небудь значного зниження частоти невиношування вагітності і в деякій мірі призвело до необґрунтованого призначення лікарських препаратів. Отже запропоновані на сьогодні

(13) U
(11) 16103
(19) UA

системи оцінки ризику розвитку невиношування вагітності, як вважають більшість вчених, мають низьку прогнозувальну здатність [2, 3].

Крім того, відомі способи прогнозування невиношування вагітності в більшості випадків не дають можливості визначити причинний фактор розвитку НВ, що не дозволяє ще до появи клінічних ознак вжити необхідних лікувально-профілактичних заходів. Також майже всі способи прогнозування орієнтовані на прогнозування вузького спектру випадків невиношування, викликаних окремими причинними факторами (гормональні, імунологічні порушення, інфекційні чинники та ін.).

Так, відомий спосіб прогнозування невиношування вагітності, який базується на ультразвуковому дослідженні матково-плацентарного комплексу. Він дозволяє візуально оцінити за змінами ехоцильності міометрію рівень скоротливої діяльності матки. Таким чином робиться прогноз про вірогідність розвитку невиношування вагітності [4].

Цей спосіб може застосовуватися з 4-6 тижнів вагітності. Його недоліком є відсутність інформації про причину підвищення маткового тону та відповідно, неможливість ефективного прогнозування невиношування вагітності.

Відомий також спосіб прогнозування невиношування вагітності шляхом визначення блокуючих антитіл та сенсibilізації лімфоцитів матері до ембріонального антигену. Метод ґрунтується на імунологічній теорії розвитку невиношування вагітності. При показниках сенсibilізації до ембріонального антигену менше 30% і блокуючих антитіл більше 24% прогнозують загрозу невиношування вагітності [5].

Суттєвий недолік даного способу обумовлений тим, що антитіла, які визначаються даним способом, виявляються лише у 50% вагітних жінок. Крім того, антиген виготовляють лабораторним шляхом і він не є стандартизованим, тому містить велику кількість неідентифікованих антигенних детермінант, що знижує специфічність методу. Спосіб вимагає великих затрат часу на проведення обстеження і оцінку результатів.

Найбільш близьким є спосіб прогнозування невиношування вагітності шляхом вимірювання в сироватці крові вагітних концентрації естрадіолу, прогестерону, хоріонічного гонадотропіну в динаміці [6]. Цей метод заснований на виявленні гормональної дисфункції, що може бути причиною розвитку невиношування вагітності. Щодо цього, слід зауважити, що гормональний дисбаланс як фактор розвитку невиношування вагітності є більш актуальним в ранні терміни вагітності, коли головним джерелом синтезу гормонів є жовте тіло вагітності. В більш пізні терміни гормональний дисбаланс не є вирішальним в розвитку невиношування вагітності. Отже, визначення гормонів у сироватці крові з метою передбачення та попередження даної патології не завжди є ефективним. Це засвідчується і тим фактом, що незважаючи на широке застосування даного способу прогнозування і призначення з метою профілактики невиношування вагітності

гормонотерапії, суттєвого зниження частоти невиношування вагітності, перинатальної захворюваності та смертності не відбувається.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалення способу прогнозування невиношування вагітності, на основі використання для прогнозування НВ вираженості зниження рівня оксиду азоту у сироватці крові відносно вихідного рівня серед вагітних з групи ризику розвитку даної патології.

Технічним результатом буде більш вчасна профілактика невиношування вагітності, прогнозування якого стало патогенетично обґрунтованим.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі прогнозування невиношування вагітності, що включає дослідження сироватки крові вагітної, згідно корисної моделі, після встановлення ризику розвитку невиношування вагітності раз на тиждень у сироватці крові вагітної визначають вміст оксиду азоту шляхом вимірювання рівня нітратів та нітритів, як кінцевих продуктів метаболізму оксиду азоту, модифікованим методом Грісса і при виявленні критичного зниження оксиду азоту >54% відносно вихідного рівня прогнозують невиношування вагітності.

Відмінною особливістю способу, що заявляється, є прогнозування невиношування вагітності шляхом визначення та оцінки динаміки зниження оксиду азоту у сироватці крові вагітної відносно вихідного рівня. Це рішення базується на тому, що в основі розвитку невиношування вагітності лежить дисбаланс механізмів, які підтримують стан "маткового спокою", де оксид азоту відіграє вирішальну роль. Як результат, забезпечується більш вчасна профілактика невиношування вагітності і підвищується відсоток термінових пологів. За відомими літературними даними такий спосіб профілактики невиношування вагітності невідомий.

Запропонований спосіб здійснюється наступним чином. Серед вагітних виділяють групу ризику розвитку невиношування вагітності [згідно Наказу МОЗ України №582 від 15.12.2003 "Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги"].

Однак нами було виявлено, що віднесення вагітної до групи ризику щодо розвитку невиношування вагітності не є абсолютним критерієм для призначення профілактичного лікування. Як показали наші дослідження, більш специфічною для прогнозування невиношування вагітності є величина зниження рівня оксиду азоту у сироватці відносно вихідного рівня. Це підтверджується тією обставиною, що зниження рівня оксиду азоту у вагітних закономірно супроводжується у багатьох випадках розвитком невиношування вагітності, що було доведено власними дослідженнями [7]. Доцільність такого підходу обумовлена і тією обставиною, що на рівень оксиду азоту у вагітних безпосередньо впливають гормональні, імунологічні, інфекційні та інші чинники розвитку невиношування вагітності [8, 9]. Отже, рівень оксиду азоту у сироватці крові

вагітних є універсальним прогностичним маркером розвитку вагітності, а зниження цього показника в динаміці може слугувати надійним критерієм для прогнозування невиношування вагітності.

Таким чином, вагітним, віднесеним до групи ризику невиношування вагітності, щотижня визначають рівень оксиду азоту у сироватці крові шляхом вимірювання концентрації нітратів та нітритів як кінцевих продуктів метаболізму оксиду азоту модифікованим методом Грісса.

Для визначення критичного рівня зниження, при якому доцільно проводити профілактичні заходи, нами було використано пробіт-аналіз, який дозволив виявити зниження оксиду азоту, значиме для виникнення невиношування вагітності. Згідно результатів досліджень критичне зниження рівня оксиду азоту для розвитку невиношування вагітності складає $64,82 \pm 5,44\%$, що відповідає інтервалу від 53,94 до 75,70%.

Таким чином, виявлення зниження рівня оксиду азоту $>54\%$ у вагітних із групи ризику розвитку даної патології дає змогу прогнозувати невиношування вагітності і дозволяє призначити терапію ще до клінічних проявів невиношування вагітності для своєчасного попередження розвитку даної патології.

Проте існує зона ризику, яка починається зі зниження рівня оксиду азоту на 20,74% відносно вихідного рівня. Виявлення у вагітних зниження оксиду азоту більше вказаного рівня вимагає додаткового спостереження за вагітною для прийняття раціонального клінічного рішення.

З метою профілактики невиношування вагітності призначають трансдермальні донатори оксиду азоту. А саме нітропластир прикладається на низ живота вагітної на 12 годин. Тривалість призначення донаторів оксиду азоту залежить від рівня оксиду азоту у сироватці крові вагітної.

Приклад конкретного використання 1

До стаціонару госпіталізована вагітна К., 32 роки.

Клінічний діагноз: Вагітність III, 22-23 тижні. Набряки вагітних на тлі нейроциркуляторної дистонії за змішаним типом. Обтяжний акушерсько-гінекологічний анамнез (попередні передчасні пологи у терміні 23 тижні, 1 медичний аборт).

Враховуючи те, що вагітна відноситься до групи ризику розвитку невиношування вагітності, визначався рівень оксиду азоту у сироватці крові натщесерце - NO_3 - $10,2 \text{ мкг/мл}$.

Ознаки загрози передчасних пологів за даними об'єктивного спостереження, токографічного та ультразвукового дослідження були відсутні.

Через 1 тиждень рівень оксиду азоту у сироватці крові натщесерце становив - NO_3 - $4,2 \text{ мкг/мл}$.

Зниження рівня оксиду азоту на 59% відносно вихідного рівня дозволило прогнозувати можливість невиношування, не дивлячись на відсутність ознак загрози передчасних пологів.

З метою попередження виникнення цього ускладнення вагітності призначено курс коригуючої терапії трансдермальним донатором оксиду азоту,

який прикладався на низ живота вагітної на 12 годин.

Через 1 тиждень, на тлі застосування донатора оксиду азоту, рівень NO_3 натщесерце у сироватці крові вагітної склав $10,7 \text{ мкг/мл}$.

Важливим є також, що необхідності в госпіталізації з приводу невиношування вагітності не було. У даному випадку вагітність закінчилась фізіологічними терміновими пологами. Маса дитини при народженні була 3250, оцінка за шкалою Апгар - 8-8 балів.

Приклад конкретного використання 2

До стаціонару госпіталізована вагітна Л., 25 років.

Клінічний діагноз: Вагітність IV, 24 тижні. АВО-ізоимунізація. Обтяжений перебіг теперішньої вагітності (загроза переривання вагітності в 10-11 тижнів). Обтяжений гінекологічний анамнез (1 самовільний викидень в 7-8 тижнів, 2 медичних аборти).

Під час перебування в стаціонарі вагітна отримувала курс десенсибілізуючої терапії.

Вагітна віднесена до групи ризику розвитку невиношування вагітності.

З метою своєчасної профілактики невиношування вагітності вагітній натщесерце було визначено рівень оксиду азоту у сироватці крові - NO_3 - $7,4 \text{ мкг/мл}$. Через 1 тиждень NO_3 - $7,5 \text{ мкг/мл}$.

Відсутність негативної динаміки рівня оксиду азоту у даному випадку, а також при госпіталізації у критичні періоди вагітності (26-28, 28-32 тижнів) дозволили прогнозувати фізіологічний перебіг вагітності.

І дійсно, необхідності в госпіталізації з приводу невиношування не було, вагітність закінчилась фізіологічними пологами в термін 39-40 тижнів. Маса новонародженого становила 3400г, оцінка за шкалою Апгар 7-8 балів.

За період з 2004-2005рр. на базі кафедри акушерства і гінекології №1 НМУ в пологовому будинку №7 під спостереженням знаходилось 75 вагітних. З них 42 склали групу ризику щодо розвитку невиношування вагітності, до якої було застосовано запропонований спосіб прогнозування невиношування вагітності. Критичне зниження рівня оксиду азоту $\geq 54\%$ відносно вихідного рівня було виявлене у 12 вагітних цієї групи. 1 жінка з цих 12 вагітних з прогнозованим нами невиношуванням вагітності, незважаючи на проведену профілактику невиношування вагітності, потребувала госпіталізації з приводу загрози передчасних пологів.

Всі 12 жінок досліджуваної групи народили після 37 тижнів. Середня вага новонароджених склала $3370 \pm 260 \text{ г}$. Оцінка за шкалою Апгар становила у 6 новонароджених - 8-9 балів, у 4 - 8-8 балів, у 2 - 7-8 балів.

У інших 30 вагітних з групи ризику, у яких не було виявлено критичного рівня зниження оксиду азоту або рівень оксиду азоту під час спостереження не зменшувався, розвиток невиношування вагітності не прогнозувався.

І дійсно, у цих вагітних не було передчасних пологів. Всі жінки народили після 37 тижнів. А загроза передчасних пологів спостерігалась лише у 2 вагітних.

За ретроспективними даними у 37 вагітних з метою прогнозування невиношування вагітності визначали рівні естрадіолу, прогестерону, хоріонічного гонадотропіну. 33 жінки народили після 37 тижнів. У 16 випадках прогнозування невиношування вагітності даним способом було неефективним, оскільки загроза переривання вагітності розвинулась, незважаючи на відсутність змін концентрації гормонів відносно норми. В 4 випадках пологи відбулись передчасно на 33-34 тижні.

Таким чином, запропонований спосіб прогнозування невиношування вагітності, який базується на визначенні негативної динаміки рівня оксиду азоту у сироватці крові вагітних, дозволяє своєчасно призначити терапію з метою профілактики невиношування вагітності.

Джерела інформації:

1. Венцківський Б.М. Невиношування вагітності // Збірник наукових праць МОЗ України. - К., 1997. - С.235.

2. Vause S., Johnston T. Management of preterm labour // Arch Dis Child Fetal Neonatal ED. - 2000. - N.83. - 12p.

3. Black R.C., Flint S., Lees C. et al. Preterm labour and delivery // Eur J Pediatr. - 1996. - N.155 - p.2-7.

4. Демидов В.Н., Стыгар А.М. Прогнозирование угрозы невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. - 1985. - N.10. - С.63-67.

5. Говалло В. И., Сидельникова В.М. Иммунизация беременных женщин аллогенными лимфоцитами как метод профилактики самопроизвольных выкидышей/Акушерство и гинекология. - 1983. - N.12. - С.25-27.

6. Венцківський Б.М. Невиношування вагітності // Збірник наукових праць МОЗ України. - К., 1997. - С.117.

7. Венцківський Б.М., Жабіцька Л.А. Нові аспекти патогенезу, лікування та профілактики невиношування вагітності // Здоровье женщины. - 2005. - N.2 (22) - С.10-15.

8. Ekemovd E., MD. Nitric oxide - mediated effects on myometrial contractility at term during prelabor and labor//Obstet. Gynecol. - 1999. V. 93 - N. 6 - С.987-994.

9. Moncada S., MD. L-arginin - Nitric oxide pathway // The N. Eng. J. of Medicine. - 1993. - V.329. - N.2. - P.314-318.