



МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 120053

(13) U

(51) МПК

G01N 33/50 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2017 03001**

(22) Дата подання заявки: **30.03.2017**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.10.2017**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.10.2017, Бюл.№ 20**

(72) Винахідник(и):

**Дяк Крістіна Вікторівна (UA),
Юзько Олександр Михайлович (UA)**

(73) Власник(и):

**ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ
ЗАКЛАД УКРАЇНИ "БУКОВИНСЬКИЙ
ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ"
МОЗ УКРАЇНИ,
пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)**

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ У ВАГІТНИХ ГРУПИ РИЗИКУ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування передчасних пологів у вагітних групи ризику шляхом визначення рівня фетального фібронектину та при потребі проведення токолітичної терапії. Додатково після проведення терапії визначають рівень інтерлейкіну-8 і при його рівні $\leq 1,75$ нг/г терапію вважають ефективною, а при рівні інтерлейкіну-8 $> 1,75$ нг/г терапію вважають неефективною та прогнозують ризик передчасних пологів найближчі 7-14 днів.

UA 120053 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до акушерства, і може бути використана для підвищення ефективності діагностики передчасних пологів (ПП) у вагітних групи ризику.

Однією з важливих проблем акушерства в умовах існуючої демографічної кризи в Україні є збереження кожної вагітності та народження здорової дитини. Пріоритетним напрямком у поліпшенні демографічних показників є профілактика передчасних пологів, оскільки їхня частота, за даними різних авторів, у розвинутих країнах складає 7,5-12 %, у Європі - 5-9 %, США - 12-13 %, в Україні - 15-23 %.

Як свідчать результати більшості досліджень, зниження частоти ПП можливе за умови своєчасної діагностики та адекватної терапії загрози переривання вагітності. Тому сьогодні не припиняється пошук сучасних методів діагностики істинної загрози переривання вагітності. У той же час існують дані, що тільки 20 % жінок з підозрою на загрозу ПП дійсно народжують передчасно, а у решті 80 % пологи відбуваються після 37 тижнів вагітності. Внаслідок високого рівня гіпердіагностики ПП постає питання щодо доцільності госпіталізації, призначення токолітичної та стероїдної терапії більшості вагітним зі скаргами на біль внизу живота та із сумнівними результатами об'єктивного дослідження. На жаль, клінічні ознаки загрози ПП (переймоподібний біль внизу живота, структурні зміни шийки матки за даними внутрішнього акушерського дослідження) можуть бути виявлені пізно, що визначає неефективність лікування. Тому встановлення діагнозу загрози ПП повинно ґрунтуватися на методах, що мають доведену клінічну чутливість та специфічність. Сьогодні в пологових стаціонарах України перебуває значна частка пацієнток, у яких загрозу ПП діагностують на основі суб'єктивних скарг, наявності підвищеного тонуусу матки при відсутності структурних змін шийки матки. Медикалізація вагітних із застосуванням токолітиків, спазмолітиків, гестагенів переходить допустимі межі, хоча частота ПП не має тенденції до зниження.

В даний час немає жодного тесту, який міг би точно прогнозувати передчасні пологи. Існуючі акушерські рекомендації вже призвели до зменшення перинатальної захворюваності та смертності, але необхідно продовжувати розробку науково обґрунтованої стратегії для профілактики передчасних пологів.

З метою діагностики передчасних пологів використовується трансвагінальне ультразвукове дослідження, тест Актім Партус, що виявляє IGFBP-1, при його відсутності фібронектиновий тест, який являється маркером зрілості шийки матки.

У зв'язку з цим постає питання про пошук нових методів діагностики, які заздалегідь виявляють загрозу передчасних пологів, таким чином своєчасно дозволяє провести профілактичні заходи.

За даними літератури, при рівні pH IGFBP-1 у церизикальному слизі <10мкг/л (тест Актім Партус негативний) у 94 % вагітних немає ризику розвитку ПП упродовж 2 тижнів після обстеження, що дає змогу змінити алгоритм спостереження, уникнути госпіталізації та необґрунтованого призначення медикаментозної терапії. У той же час, незважаючи на значну кількість оприлюднених даних щодо специфічності та чутливості тесту Актім Партус, продовжуються дискусії щодо надійності його використання для прогнозу ПП порівняно з тестами на визначення фетального фібронектину у піхвових виділеннях. Згідно із сучасними уявленнями, для оцінки якості і рентабельності тестів використовують наукові, медичні та економічні критерії. Це насамперед показники чутливості і специфічності. Чутливість показник, що характеризує здатність тест-системи виявляти максимальну кількість істинно позитивних зразків. Специфічність - здатність тест-системи виявляти тільки той компонент, для визначення якого вона призначена, тобто це показник, який характеризує здатність тесту реєструвати мінімальну кількість хибнопозитивних зразків.

Аналогом корисної моделі є спосіб прогнозування передчасних пологів (В.І. Пирогова, А.Г. Місюра, С.О. Шурняк. Порівняльна оцінка ефективності тест-систем для прогнозування загрози передчасних пологів// Медицинские аспекты здоровья женщины. - 2015. - № 5(91). - С. 28-32), в якому застосовують тест-системи Актім Партус, що є простими у виконанні, доступними для прогнозування ПП, дозволяють визначити доцільність та/або зменшити тривалість стаціонарного спостереження, а також медикаментозне навантаження на організм вагітних.

Недоліками аналога-способу є те, що взаємозв'язок між чутливістю і специфічністю є таким, що поліпшення одного показника супроводжується погіршенням іншого, тобто, залежно від мети тестування тест-система Актім Партус більш чутлива, але менше специфічна.

Прототипом корисної моделі є спосіб прогнозування передчасних пологів (Berghella V1, Hayes E, Visintine J, Baxter, Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. - JK. 2008 Oct. 8; (4): CD006843. doi: 10.1002/ 14651858. CD006843. pub 2.), в якому застосовують тест-системи фетального фібронектину fetal fibronectin test, яка найбільш поширена за кордоном і

широко використовується для скринінгу симптомних та безсимптомних пацієнток групи ризику ПП як на амбулаторному, так і на стаціонарному етапах надання акушерсько-гінекологічної допомоги.

Недоліками прототипу-способу є те, що як основний маркер передчасних пологів використовують фібрoneктин, але за даними мультицентрових досліджень, враховуючи взаємозв'язок між чутливістю та специфічністю переважає остання, таким чином комбінація з іншими методами прогнозування підвищить точність прогнозу.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалити спосіб прогнозування передчасних пологів у вагітних групи ризику шляхом додаткового до визначення рівня фетального фібрoneктину та при потребі проведення токолітичної терапії подальшого визначення рівня інтерлейкіну-8.

Спільними ознаками корисної моделі та прототипу є визначення рівня фетального фібрoneктину для прогнозування передчасних пологів та при потребі проведення токолітичної терапії.

Відмінними ознаками корисної моделі від прототипа є те, що додатково після проведення токолітичної терапії визначають рівень інтерлейкіну-8; і при його рівні $\leq 1,75$ нг/г терапію вважають ефективною, а при рівні інтерлейкіну-8 $> 1,75$ нг/г терапію вважають неефективною та прогнозують ризик передчасних пологів найближчі 7-14 діб.

Визначення термінів, що використовуються в описі корисної моделі: передчасні пологи, фетальний фібрoneктин, інтерлейкін-8.

Теоретичні передумови здійснення корисної моделі.

Фетальний фібрoneктин - це глікопротеїн, який знаходиться в плідних оболонках, децидуї і амніотичній рідині і є молекулою адгезії між розвиваючим ембріоном і внутрішньою поверхньою матки, практично використовується в більшості розвинутих країнах світу. При імплантації в нормі фібрoneктин є в шийково-піхвовому секреті, але після 20 тижнів гестації його знаходять рідко, а після 24 тижнів гестації його виявлення вказує на порушення у співвідношенні між плідними оболонками і децидуєю.

Цитокіни є маркерами не тільки передчасних пологів, але і несприятливого проходження неонатального періоду. Надмірна кількість цитокінів у матері може спричинити так званий синдром системної запальної відповіді у плода, аж до розвитку поліорганних порушень і смерті новонароджених.

Саме цей факт є однією з вагомих переваг над відомими способами діагностики.

За даними рандомізованих досліджень, фібрoneктин є в даний час одним із основних маркерів передчасних пологів, а комбінація з інтерлейкіном-8 підвищить точність прогнозу. При прогнозуванні ризику передчасних пологів за рівнем фетального фібрoneктину проводять подальшу токолітичну терапію впродовж 3 діб.

В запропонованій корисній моделі ефективність проведення даної терапії оцінюють за допомогою визначення рівня інтерлейкіну-8, що дає змогу спрогнозувати передчасні пологи у вагітних групи ризику вже після проведення терапії.

Авторами були проведені дослідження, які показали, що при рівні інтерлейкіну-8 вище 1,75 нг/г спостерігався високий ризик передчасних пологів - 80 % жінок народили передчасно.

Якщо обидва ці тести від'ємні, то це свідчить про те, що пологи не відбудуться в найближчі 7-14 днів.

Спосіб здійснюється наступним чином.

Проводять акушерське обстеження вагітних групи ризику, огляд шийки матки в дзеркалах, абдомінальне та трансвагінальне УЗД. Забір матеріалу проводять на момент клініки загрози передчасних пологів. Проводять забір венозної крові 5 мл та беруть тампон мазок із шийки матки або заднього склепіння піхви, в яких визначають рівень фетального фібрoneктину. При рівні фетального фібрoneктину ≥ 50 нг/мл прогнозують ризик передчасних пологів найближчі 7-14 діб та проводять токолітичну терапію протягом 3 діб згідно протоколів. Після цього знову проводять забір венозної крові 5 мл та беруть тампон мазок із шийки матки або заднього склепіння піхви, в яких визначають рівень інтерлейкіну-8. При рівні інтерлейкіну-8 $\leq 1,75$ нг/г терапію вважають ефективною, а при рівні інтерлейкіну-8 $> 1,75$ нг/г терапію вважають неефективною та прогнозують ризик передчасних пологів найближчі 7-14 діб.

Приклади використання корисної моделі

Комплексне акушерське обстеження пройшли 20 пацієнток, з клінікою загрози передчасних пологів. Результати проведеного дослідження показали у 20 жінок рівень фетального фібрoneктину більше або дорівнює 50 нг/мл, отже було спрогнозовано підвищений ризик спонтанних передчасних пологів. Дана група жінок отримувала токолітичну терапію протягом трьох діб. Після проведеної терапії у 15 жінок рівень інтерлейкіну-8 був нижче або дорівнював

1,75 нг/г, тобто терапія ефективна і дана вагітність пролонгувалася, а у 5 вагітних рівень інтерлейкіну-8 був вище 1,75 нг/г, в зв'язку з цим було спрогнозовано, що дана вагітність завершиться передчасними пологамі. Запропонований спосіб є ефективним і безпечним методом прогнозування у вагітних жінок із загрозою передчасних пологів.

5 Запропонований спосіб прогнозування був впроваджений в роботу відділення патології вагітних пологового будинку № 2.

Технічний результат. Запропонований спосіб дозволяє підвищити ефективність та точність прогнозування передчасних пологів у вагітних групи ризику, а отже, зменшити медикалізацію вагітних із застосуванням токолітиків, спазмолітиків, гестагенів, що має суттєвий економічний ефект, а при пролонгуванні передчасних пологів дозволяє своєчасно провести профілактику респіраторного дистрес-синдрому у плода, що покращує виходжування перинатальною службою недоношених дітей.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

15 Спосіб прогнозування передчасних пологів у вагітних групи ризику шляхом визначення рівня фетального фібрoneктину та при потребі проведення токолітичної терапії, який **відрізняється** тим, що додатково після проведення терапії визначають рівень інтерлейкіну-8 і при його рівні $\leq 1,75$ нг/г терапію вважають ефективною, а при рівні інтерлейкіну-8 $> 1,75$ нг/г терапію вважають

20 неефективною та прогнозують ризик передчасних пологів найближчі 7-14 діб.

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601