



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **97017** (13) **U**
(51) МПК
G01N 33/48 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2014 10481	(72) Винахідник(и):	Гнатко Олена Петрівна (UA), Марущенко Юрій Леонідович (UA)
(22) Дата подання заявки:	25.09.2014	(73) Власник(и):	НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	25.02.2015		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.02.2015, Бюл.№ 4		

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ВАГІТНИХ ЖІНОК З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

(57) Реферат:

Спосіб оцінки метаболічних порушень у вагітних жінок з прееклампсією передбачає проведення функціонального стану ендотелію за допомогою визначення динаміки кровопливу (доплерометрія) по плечовій артерії. Додатково в плазмі крові визначають концентрацію стабільних метаболітів нітрит-аніону (NO_2) і нітрат-аніону (NO) та вміст ендотеліну-1, порівнюють з контролем і при зниженні рівня стабільних метаболітів NO та підвищенні вмісту ендотеліну-1 визначають метаболічні порушення у вагітних жінок з прееклампсією.

UA 97017 U

Корисна модель, що заявляється, стосується медицини, а саме акушерства, і може бути використана для оцінки метаболічних порушень у вагітних жінок з прееклампсією.

Прееклампсія залишається ключовою проблемою сучасного акушерства, в зв'язку з тим, що обумовлює негативні наслідки вагітності та пологів як для матері, так і плода (1,2,3). Незважаючи на численні дослідження щодо цієї проблеми, не відмічається стійкої тенденції до зниження даного ускладнення вагітності, відсутня адекватна прогностична оцінка щодо його перебігу і обґрунтована тактика ведення вагітності та пологів.

Основну роль в патогенезі прееклампсії відіграє гостре пошкодження периферичної судинної системи, яке супроводжується вазоконстрикцією, гіповодемією, порушенням реологічних властивостей крові та гіперкоагуляції з розвитком ДВЗ-синдрому, обумовлюючи гіпоперфузію тканин різних органів і ішемічні їх пошкодження з формуванням поліорганної недостатності (4,5). Функціональному стану ендотелію судин, який є одним з суттєвих факторів регуляції судинного тону, імунних реакцій організму, стану мікроциркуляції, в цьому процесі відводиться головне місце. Гуморальні зміни, що відбуваються навколо ендотелію, змушують його реагувати продукцією судинорозширюючих та судинозвужуючих факторів, баланс яких визначає тонус гладеньком'язових клітин і регулює артеріальний тиск. До судинорозширюючих факторів відносять ендотеліальний релаксуючий фактор, простагліцин, ендотеліальний гіперполяризуючий фактор; до судинозвужуючих - ендотеліїн-1, тромбоксан А2, простагландин H2, ангіотензин П. Більшість дослідників пов'язують порушення ендотелію залежної вазодилатації (ЕЗВД) з пригніченням релаксуючого фактора - оксиду азоту (NO) (6). Саме NO серед численних факторів ендотеліального походження є визнаним маркером ендотеліальної дисфункції (7,8).

Ця дуже нестійка молекула є есенціальним агентом для зв'язку між різними типами клітин, що складають серцево-судинну систему, регулюють нирковий та кардіоваскулярний гомеостаз (9). Результатом ряду досліджень є припущення, що розвиток прееклампсії супроводжується зниженням синтезу оксиду азоту ендотеліоцитами, що обумовлює артеріолоспазм і порушення мікроциркуляції (10). Є дослідження, в яких представлено, що ендотеліїн-1 грає певну роль в генезі гестаційної гіпертензії, але ця думка підтримується не всіма дослідниками. Функція ендотелію при прееклампсії ще остаточно не вирішена; не повністю вивченими залишаються питання співвідношення змін в ендотеліальних клітинах, судинній стінці і підвищення артеріального тиску; певні труднощі існують через складність і неоднозначність взаємодії вазоактивних речовин. Вирішення цих питань можливо дозволить знайти нові підходи до патогенетичного лікування прееклампсії.

Найближчим аналогом-прототипом способу, що заявляється, є спосіб оцінки функціонального стану ендотелію (10), який передбачає проведення загально-клінічних обстежень, оцінки функції ендотелію за динамікою кровоплину (доплерометрія) по плечовій артерії. Проте цей спосіб має суттєві недоліки, а саме: він базується на клінічних симптомах і не дозволяє чітко визначити характер метаболічних змін.

Задача корисної моделі, що заявляється, полягає у створенні такого способу, який би дозволив оцінити характер метаболічних змін за рівнем оксиду азоту та ендотеліну-1, оцінкою функціонального стану ендотелію за результатами викликаного потоком вазодилатації.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, який передбачає проведення функціонального стану ендотелію за допомогою визначення динаміки кровоплину (доплерометрія) по плечовій артерії, згідно з корисною моделлю, додатково в плазмі крові визначають концентрацію стабільних метаболітів нітрит-аніону (NO_2) і нітрат-аніону (NO_3) та вміст ендотеліну-1, порівнюють з контролем і при зниженні рівня стабільних метаболітів NO та підвищенням вмістом ендотеліну-1 визначають метаболічні порушення у вагітних жінок з прееклампсією.

Спосіб здійснюється наступним чином: Було обстежено 64 вагітних жінки в третьому триместрі вагітності з прееклампсією різного ступеня тяжкості і 20 здорових вагітних з фізіологічним перебігом вагітності.

Всім жінкам проведено клініко-лабораторне обстеження відповідно наказу МОЗ України №676 від 31.12.2004 р. щодо вагітних з гіпертензивними станами. Оцінка стану плода проводилась за результатами біофізичного профілю, ультразвукового сканування, доплерометрії та кардіотокографії (КТГ). Теперішня вагітність у жінок основної групи ускладнилась розвитком прееклампсії, яка маніфестувала на початок обстеження і була визначена як легкого та середнього ступеня.

Крім загально-клінічних обстежень проведена оцінка функції ендотелію за динамікою кровоплину (доплерометрія) по плечовій артерії та її діаметра в стані спокою і під час реактивної гіперемії. Дослідження судин виконували за допомогою ультразвукової системи

VOLSON-530 (Австрія) з датчиком з частотою 7,5 МГц. Вимірювання проводили 3-кратно за стандартною методикою. Паралельно проводився моніторинг швидкісних показників в судині. Потім на плече вище зони вимірювання накладали пневматичну манжетку і накачували її на 50 мм рт.ст. вище систолічного тиску вагітної. Тривалість фази оклюзії складала 4 хвилини.

Динамічну оцінку діаметрі плечової артерії та кількісних параметрів кровоплину проводили на 30, 90 сек. та 5, 7-й хвилині після декомпресії. Визначали діаметр плечової артерії, пікову систолічну швидкість, максимальну кінцево-діастолічну швидкість до та після проби. Ендотеліязалежну вазодилатацію рахували як відношення діаметра артерії на фоні реактивної гіперемії до діаметра артерії в стані спокою і виражали у відсотках, також у відсотках рахували змінення швидкісних показників.

Враховуючи, що молекула оксиду азоту дуже нестійка, то вимірювали в плазмі крові рівень його стабільних метаболітів нітрит-аніону (NO_2) і нітрат-аніону (NO_3), які визначали методом Гріна з використанням реактиву Гріса для нітрит-аніону, а бруцинового реактиву - для нітрат-аніону

Визначення вмісту ендотеліну-1 в плазмі крові проводили імуноферментним аналізом з використанням комерційного набору реактивів у відповідності до інструкції, що додається до набору реагентів.

У обстежених жінок основної групи суттєвої гінекологічної та соматичної патології виявлено не було. На момент обстеження серед вагітних основної групи прееклампсія середнього ступеню мала перебіг переважно з гіпертензивним синдромом. Артеріальний тиск утримувався у межах 179-140/90-80 мм рт.ст. Вагітні періодично скаржились на головний біль, іноді - головокружіння. Дослідження середнього діаметра плечової артерії в спокою у здорових вагітних показало, що його величина складала $3,7 \pm 0,3$ мм, після оклюзійної проби - $4,2 \pm 0,21$, тобто дилатація на тлі реактивної гіперемії збільшувалась на 12,7 %.

У вагітних основної групи показник середнього діаметра плечової артерії був вище, ніж у жінок контрольної групи, що розцінювалось як змінена судинна відповідь на функціональну пробу: після завершення оклюзії у них не виникала дилатація судини, а відбувався подальший спазм. У вагітних з прееклампсією збільшення швидкості кровоплину був майже вдвічі менше, ніж в контролі.

Дослідження в плазмі крові вмісту стабільних метаболітів NO показало, що у вагітних з прееклампсією спостерігалось зниження указаних продуктів в порівнянні з контрольною групою. Слід відмітити, що найнижчі рівні стабільних метаболітів NO визначались у вагітних при прееклампсії, перебіг якої супроводжувався переважанням гіпертензивного синдрому.

Дослідження вмісту ендотеліну-1 в плазмі крові свідчило, що у вагітних з прееклампсією його середній рівень був в 1,7 разу вище, ніж в контрольній групі. Простежується певний зв'язок між рівнем ендотеліну-1 і важкістю гіпертензивного синдрому у вагітних з прееклампсією.

При прееклампсії вагітних мають місце певні метаболічні зміни, на які ендотелій відповідає продукцією вазоактивних речовин, але дисбаланс в основних вазорегулюючих системах - ендотелію-1-оксид азоту підтримує дисфункціональний стан ендотелію, який визначається порушенням регуляції артеріального тиску

Таким чином, у вагітних з прееклампсією має місце порушення ендотеліязалежної вазодилатації плечової артерії, яка поєднується з підвищеним вмістом ендотеліну-1 і зниженням рівня стабільних метаболітів NO.

Отримані результати дозволяють рекомендувати запропонований спосіб для впровадження в практичну медицину. Спосіб був апробований на базі кафедри акушерства та гінекології № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Джерела інформації:

1. Венцківський Б.М., Запорожан В.М., Сенчук А.Я. Гестози вагітних: Навч. посібник. - К.: Аконт, 2002. - 112 с.

2. Зелинский А.А., Карауш Е.А. Перинатальные потери и факторы риска акушерско гинекологической патологии. //Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К., 2005. - С. 183-187.

3. Коханевич Е.В., Дутка С.В., Каминский В.В. и др. Поздние токсикозы (гестозы) беременных (Клиническая лекция, часть 1). //Здоровье женщины. - 2004. - №1(19). - С. 30-23.

4. Сидорова И.С., Гестоз: Учебное пособие. - М.: Медицина, 2003. - 416 с.

5. Кустаров Е.В., Линде В.А. Гестоз. - СПб.: Гиппократ, 2000. - 160 с.

6. Гомазков О.В. Молекулярные и физиологические аспекты эндотелиальной дисфункции. Роль эндогенных химических регуляторов. // Успехи физиол.наук. - 2000. - №31. - Т.4. - С. 48-62.

7. Зайнулина М.С, Петрищев Н.Н. Эндотелиальная дисфункция и ее маркеры при гестозе. //Жур. акшерских и женских болезней. - 1997.- № 3.- С. 18-22.

8. Гуревич К.Г., Шиманский Н.Л. Оксид азота: биосинтез, механизмы действия, функции.//Вопросы биологической и фармацевтической химии, -2000.- № 4.-с. 16-21.

9. Штифман Е.М., Презклампися, эклампися, HELLP-синдром.- Петрозаводск: Изд-во № Интел-Тек". - 2003. - 432 с.

5 10. Макацария А.Д., Мищенко А.Л. Вопросы циркуляторной адаптации системы гемостаза при физиологической беременности и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания//Акушерство и гинекология. - 1997.- №1 - С.41-45.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

10

Спосіб оцінки метаболічних порушень у вагітних жінок з прееклампсією, що передбачає проведення функціонального стану ендотелію за допомогою визначення динаміки кровопливу (доплерометрія) по плечовій артерії, який **відрізняється** тим, що додатково в плазмі крові визначають концентрацію стабільних метаболітів нітрит-аніону (NO_2) і нітрат-аніону (NO) та

15

вміст ендотеліну-1, порівнюють з контролем і при зниженні рівня стабільних метаболітів NO та підвищенні вмісту ендотеліну-1 визначають метаболічні порушення у вагітних жінок з прееклампсією.

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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