



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103973** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
A61B 10/00
G01N 33/49 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 05963	(72) Винахідник(и): Диндар Олена Анатоліївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 17.06.2015	(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: 12.01.2016	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.01.2016, Бюл.№ 1	

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ДИСМЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ВАГІТНИХ ЖІНОК З РІЗНИМ ІНДЕКСОМ МАСИ ТІЛА ТА НАЯВНІСТЮ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

(57) Реферат:

Спосіб визначення дисметаболічних порушень у вагітних жінок з різним індексом маси тіла та наявністю метаболічного синдрому передбачає проведення клініко-функціональних і лабораторних досліджень. Додатково досліджують сироватку крові, оцінюють рівень ліпідів, загальний холестерин, ліпопротеїди низької та високої щільності, визначають концентрацію окремих ліпідів у крові, рівень глюкози в капілярній крові та вміст імунореактивного інсуліну, порівнюють з контролем і при зміні показників визначають рівень дисметаболічних порушень у вагітних жінок з різним індексом маси тіла та наявністю метаболічного синдрому.

UA 103973 U

Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме акушерства та гінекології, і може знайти широке застосування у визначенні ризику передчасного переривання вагітності у жінок з різним індексом маси тіла та метаболічним синдромом.

На сучасному етапі в структурі генітальної і екстрагенітальної патології у жінок репродуктивного віку особливе місце займають ендокринопатії, основним варіантом яких є зайва маса тіла і метаболічний синдром, що характеризується поєднанням гіперінсулінемії, первинної артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, ожиріння й полікістозними яєчниками, які часто взаємозалежні й доповнюють один одного [2, 4].

Акушерська патологія у жінок із метаболічним синдромом є наслідком порушень адаптивних і компенсаторно-захисних механізмів, дисбалансом діяльності регуляторних систем, порушенням нейрогуморальних співвідношень, розвитком синдрому імунологічної дисфункції. Тяжкість акушерських ускладнень, за даними ряду дослідників, корелює зі ступенем ожиріння пацієнтів і наявністю супутніх екстрагенітальних захворювань [1, 6].

Одним із найбільш дискусійних питань при оцінці перебігу вагітності у жінок з різним індексом маси тіла є наявність дисметаболічних порушень до вагітності, а також можливість їх прогресування впродовж всього терміну гестації. Аналіз літератури засвідчує, що вагітні жінки з підвищеним індексом маси тіла мають високий ризик розвитку акушерських і перинатальних ускладнень, серед яких провідне місце займає невиношування вагітності [1, 5].

Відомо, що незалежно від генезу загрози невиношування, вона призводить до складних змін у фетоплацентарній системі, і в більшості випадків реалізується в плацентарну недостатність. Зниження компенсаторно-приспосувальних реакцій у пацієнтів суттєво впливає на адаптаційні можливості новонародженого у ранньому неонатальному періоді [3, 5, 6].

Найбільш близьким до способу, що заявляється, обраний як прототип, є спосіб визначення ризику передчасних пологів, що включає проведення клініко-функціональних і лабораторних досліджень (2). Проте цей спосіб має суттєві недоліки, а саме низьку інформативність, не дозволяє своєчасно виявити характер порушень у вагітних жінок з різним індексом маси тіла і метаболічним синдромом.

Задача корисної моделі, що заявляється, полягає у вивченні порівняльних аспектів дисметаболічних порушень у вагітних жінок з різним індексом маси тіла та наявністю метаболічного синдрому.

Технічний результат, що досягається, від вирішення задачі на відміну від прототипу полягає у підвищенні точності визначення дисметаболічних порушень у вагітних жінок з різним індексом маси тіла та наявністю метаболічного синдрому.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, який передбачає проведення клініко-функціональних і лабораторних досліджень, згідно з корисною моделлю, додатково досліджують сироватку крові, оцінюють рівень ліпідів, загальний холестерин, ліпопротеїди низької та високої щільності, визначають концентрацію окремих ліпідів у крові, рівень глюкози в капілярній крові та вміст імунореактивного інсуліну, порівнюють з контролем і при зміні показників визначають рівень дисметаболічних порушень у вагітних жінок з різним індексом маси тіла та наявністю метаболічного синдрому.

Відповідно до мети даного дослідження нами розроблена програма, що включає: добір контингенту обстежуваних жінок з надлишковою масою тіла і наявністю метаболічного синдрому в анамнезі; клінічний аналіз перебігу вагітності; комп'ютерну обробку отриманих даних. Клініко-функціональне і лабораторне дослідження провели у 175 жінок, яких розподілили на групи і підгрупи:

1 група - 122 жінки з порушеннями жирового обміну, згідно з критеріями включення в дослідження (аліментарно-конституціональне ожиріння; індекс маси тіла >30), з яких

- підгрупа 1.1-52 жінки з індексом маси тіла (IMT) від 30,0 до 40,0 без ознак метаболічного синдрому (МС);

- підгрупа 1.2-39 жінок з IMT від 30,0 до 40,0 та встановленим МС;

- підгрупа 1.3-31 жінка з встановленим МС та IMT $>40,0$.

Контрольну групу склали 53 вперше народжуючих, що не мали в анамнезі акушерської та соматичної патології.

Всі пацієнтки із метаболічним синдромом спостерігались сумісно з лікарем-ендокринологом. Критеріями виключення пацієнток в дослідження були: ендокринний генез ожиріння (підтверджений ендокринологом); хронічна недостатність; грубі порушення неврологічного статусу; цукровий діабет; захворювання щитовидної залози; прийом медикаментів, що впливають на вуглеводний і жировий обміни. Критеріями виявлення компонентів метаболічного синдрому слугували показники згідно положень IDF та AHA/NHLBI (2005р. за модифікацією 2009 р.).

Для оцінки характеру дисметаболических порушень оцінювали в динаміці вагітності наступні параметри: рівень ліпідів (тригліцериди (ТГ), загальний холестерин (ЗХ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) і ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ)); атерогенність ліпідного профілю визначалася не тільки і не стільки за абсолютними значеннями концентрації окремих ліпідів у крові, але і за характером поєднання складу ліпідів і ліпопротеїдів у конкретному випадку - фенотипом дисліпідемії. Для вивчення вуглеводного статусу визначали частіше (після 12-годинного голодування) рівень глюкози в капілярній крові та вміст імунореактивного інсуліну в сироватці крові. Для виявлення інсулінорезистентності використовували розрахунок індексу Саго, тобто відношення концентрації глюкози в крові (у ммоль/л) до рівня імунореактивного інсуліну (у мкОд/ммоль), а достовірним критерієм інсулінорезистентності є значення цього індексу нижче 0,33. Крім того ми вивчили основні показники гемостазу (гематокрит, активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) (метод M.J. Larrien, C. Weilland), протромбіновий час (протромбіновий індекс) (метод A.J. Quick), тромбіновий час, вміст фібриногену за методом P.A. Рутберг (2002). Поряд з цим вивчалися: етаноловий тест, який визначає високомолекулярні похідні фібриногену: розчинні фібрин-мономерні комплекси, продукти розщеплення фібриногену і відноситься до паракоагуляційних тестів; протамін-сульфатний тест, який викликає звільнення фібрин-мономеру з його розчинних комплексів із наступною полімеризацією, а також осадження ранніх продуктів розщеплення фібриногену/фібрину: визначення кількості тромбоцитів, які виконують п'ять основних функцій: гемостатичну, ангіотрофічну, підтримку спазму судинної стінки, участь у повторній гемостатичній ретракції, виділення судинного чинника, що сприяє міграції фібробластів та ін.

Спонтанна агрегація тромбоцитів обчислювалась за формулою:

$$CAT = \frac{\text{кількість Тр у досліді} - \text{кількість Тр у контролі}}{\text{кількість Тр у контролі}} \times 100 \%$$

У нормі цей показник складає від 0 до 20 %. Збільшення його понад 20 % свідчить про схильність до тромбозів, гіперагрегації, спостерігається при ДВЗ-синдромі, тромбогенному ризику і порушеннях мікроциркуляції.

При оцінці клінічних даних ми вважали за доцільне провести аналіз репродуктивних і перинатальних втрат у вагітних основної і контрольної груп. Так, у жінок підгрупи 1.1 мав місце 1 випадок передчасного переривання вагітності в I триместрі (1,9 %) і одні передчасні пологи (1,9 %), перинатальних втрат не було. У підгрупі 1.2 мали місце 2 випадки мимовільного переривання вагітності в I триместрі (5,1 %), один - в II триместрі (2,6 %) і одні передчасні пологи (2,6 %), які закінчились постнатальною летальністю у зв'язку з глибокою недоношеністю і респіраторним дистрес-синдромом (25,6 %). У підгрупі жінок з ІМТ > 40,0 і метаболічним синдромом (підгрупа 1.3) репродуктивні і перинатальні втрати були значно вищі. Так, частота мимовільного переривання вагітності в I триместрі склала 3 випадки (9,7 %) та передчасних пологів у 2 (7,4 %) жінок в III триместрі вагітності. Сумарні перинатальні втрати склали 3 випадки (поодинокі - анте-, інтра- і постнатальної летальності) - 96,7 %.

На відміну від основної групи, у вагітних групи контролю загрози невиношування, а також перинатальних втрат не спостерігалось.

Отже, як наочно свідчать отримані нами дані, у міру зростання індексу маси тіла підвищується ризик розвитку акушерської і, особливо, перинатальної патології. Причому найбільш несприятливі результати відмічені у пацієнток 1.2 і 1.3 підгруп, що мали встановлений метаболічний синдром. Представлені дані вказують на необхідність удосконалення існуючих діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у даного контингенту жінок.

Безумовно, одним із основних пояснень вищезазначених відмінностей є характер дисметаболических порушень у обстежених жінок. При оцінці дисметаболических порушень ми використовували методологічний підхід, заснований на порівняльній оцінці отриманих результатів по триместрам вагітності.

В останні роки в науковій літературі особливу увагу приділяють вивченню тромбофілічних ускладнень при метаболічному синдромі. Ми вважали за необхідне вивчити стан гемостазу в I триместрі вагітності. Отримані результати свідчать про відсутність достовірних змін з боку всіх параметрів, що вивчаються, між жінками контрольної групи і підгруп 1.1 і 1.2. Наявність ожиріння 3 ступеня і метаболічного синдрому у вагітних в I триместрі призвело до достовірного збільшення ПІ і САТ р. ($p < 0,05$) при одночасному зниженні ТЧ ($p < 0,05$). Ці дані вказують на початкові прояви гіперкоагуляції у вагітних жінок з метаболічним синдромом в I триместрі, що, безумовно, необхідно враховувати при розробці алгоритму ведення цих пацієнток.

У II триместрі вагітності біохімічні зміни між контрольною групою і основними підгрупами носили більш виражений характер з боку всіх показників, включаючи і ліпопротеїни високої щільності, які були не змінені в I триместрі вагітності. Ступінь вираженості змін пропорційно залежав від індексу маси тіла, що підтверджувалось зниженням коефіцієнта з 0,05 в підгрупі 1.1

до 0,01 в 1.2 і до 0,001 - у жінок з ожирінням 3 ступеня і метаболічний синдром. Окрім фенотипу II в дисліпідемії (підгрупа 1.1), для вагітних підгруп 1.2 і 1.3 був характерний невід'ємний маркер метаболічних порушень - III фенотип, що свідчить про підвищене навантаження на печінку вагітної вже в II триместрі.

5 Аналізуючи зміни основних показників гемостазу в II триместрі, можна відзначити в підгрупі 1.2 достовірне збільшення такого важливого параметра як САТ р ($p < 0,05$), а в підгрупі 1.3 - додатково до вищеописаних в I триместрі - достовірне зниження числа Тр ($p < 0,05$), що може бути пов'язано зі зростанням терміну вагітності, а саме зі збільшенням об'єму циркулюючої крові.

10 Біохімічні зміни в III триместрі вагітності зберігають таку ж закономірність, як і на попередніх етапах досліджень. Особливо ці зміни стосуються вагітних 1.2 і 1.3 підгруп спостереження, в яких спостерігається достовірне ($p < 0,01$; $p < 0,001$) підвищення рівнів холестерину, β -ліпопротеїдів, тригліцеридів, ліпопротеїни низької щільності і зниження ліпопротеїнів високої щільності, що є характерним для IV фенотипу дисліпідемії. Це досить розповсюджений тип, що спостерігається у 40 % хворих з порушеннями ліпідного обміну, і свідчить про сімейну гіпертригліцеридемію, а також є частим проявом вторинних порушень обміну ліпідів. У комбінації з низькою концентрацією ХС ЛПВЩ даний фенотип характеризується високою атерогенністю.

20 На особливу увагу заслуговують параметри гемостазу в III триместрі вагітності. Так, в першу чергу, слід зазначити достовірне зниження у пацієнок з ожирінням 3 ступеня і метаболічним синдромом показника ГТ ($p < 0,05$) при одночасному збільшенні АЧТВ ($p < 0,05$). Останні параметри в підгрупах 1.2. і 1.3 носили аналогічний характер: збільшення ПІ і САТ р. на тлі зменшення ТЧ і числа Тр, проте коефіцієнт достовірності був більш вираженим у жінок підгрупи 1.3 (0,01 проти 0,05). В умовах інсулінорезистентності підвищується адгезивна і агрегаційна здатність тромбоцитів крові, що являється одним із важливих пускових механізмів каскаду гемореологічних порушень, які в майбутньому сприяють тромбоутворенню і порушенню мікроциркуляції.

Отже, нами виявлена пряма залежність між підвищенням атерогенного потенціалу крові у вагітних і агрегаційною активністю тромбоцитів, що є одним із важливих механізмів, які лежать в основі активації тромбоцитарної ланки системи гемостазу і, можливо, розвитку хронічної форми синдрому внутрішньосудинного згортання, який слугує причиною порушення матково-плацентарного кровообігу і призводить до репродуктивних і перинатальних втрат.

Результати проведених досліджень свідчать про негативний вплив супутнього ожиріння і особливо метаболічного синдрому на репродуктивні і перинатальні аспекти розродження.

35 У вагітних із ожирінням і метаболічним синдромом частіше зустрічаються III і IV фенотипи дисліпідемії, що характеризуються високою атерогенністю.

У жінок із ожирінням і метаболічним синдромом виявлена пряма залежність між підвищенням атерогенного потенціалу крові і агрегаційною активністю тромбоцитів, що є одним із важливих механізмів, які лежать в основі активації тромбоцитарної ланки системи гемостазу і, можливо, розвитку хронічної форми синдрому внутрішньосудинного згортання.

40 Отримані результати можуть бути використані при розробці алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у жінок з різним індексом маси тіла і метаболічним синдромом.

45 На базі кафедри акушерства та гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця в умовах Київської міської лікарні № 5 був апробований спосіб, що заявляється. Отримані позитивні результати дозволяють рекомендувати його для широкого впровадження в практичну медицину.

Джерела інформації:

- 50 1. Бенюк В.О., Диндар О.А., Грабовий О.М. Гістоморфологічний стан плаценти при передчасних пологах// Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2010, № 2. - С. 67-69.
2. Кобалава Ж.Д. Метаболический синдром: принципы лечения. // Рус. мед. журн. - 2012-13 (7): 451-8.
3. Колмыков В.Н. Гинекологическая эндокринология (обзорная информация). - М., 2009. - 56 с.
- 55 4. Кузин А.И. Метаболический синдром: клинические и популяционные аспекты. // Ленгин - Челябинск: Издательство "ЗАО "Челябинская Межрайонная типография", 2011 - с. 120.
5. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии / А.Д. Макацария, Е.Б. Пшеничникова, Т.Б. Пшеничникова и др. - М.: ООО "МИА", 2011. - 480 с.

6. Савельева И.В. Беременность и метаболический синдром: состояние проблемы./ И.В. Савельева// Российский вестник акушера-гинеколога. - 2010, № 2. - 28-31 с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

5

Спосіб визначення дисметаболических порушень у вагітних жінок з різним індексом маси тіла та наявністю метаболічного синдрому, що передбачає проведення клініко-функціональних і лабораторних досліджень, який **відрізняється** тим, що додатково досліджують сироватку крові, оцінюють рівень ліпідів, загальний холестерин, ліпопротеїди низької та високої щільності, визначають концентрацію окремих ліпідів у крові, рівень глюкози в капілярній крові та вміст імунореактивного інсуліну, порівнюють з контролем і при зміні показників визначають рівень дисметаболических порушень у вагітних жінок з різним індексом маси тіла та наявністю метаболічного синдрому.

10

15

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

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