



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **100515** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)

A61B 10/00

G01N 33/49 (2006.01)

G01N 33/72 (2006.01)

A61B 5/155 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2015 01679**

(22) Дата подання заявки: **26.02.2015**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **27.07.2015**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **27.07.2015, Бюл.№ 14**

(72) Винахідник(и):

**Диндар Олена Анатоліївна (UA),
Бенюк Василь Олексійович (UA)**

(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ,
бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)**

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування ризику невиношування вагітності у жінок з метаболічним синдромом, що включає проведення клініко-функціональних і лабораторних досліджень, причому додатково досліджують сироватку крові, визначають рівень тригліцеридів, загальний холестерин, ліпопротеїди низької та високої щільності, отримані результати порівнюють з контролем і при зміні показників прогнозують ризик невиношування вагітності у жінок з метаболічним синдромом.

UA 100515 U

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

Невиношування вагітності являє собою одну з найважливіших проблем сучасної охорони здоров'я в усьому світі. При цьому частота передчасного переривання вагітності коливається в межах 10-25 %.

Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених профілактиці й лікуванню невиношування, частота передчасних пологів становить 5-10 % [2, 3, 4].

В останні роки у структурі генітальної та екстрагенітальної патології особливе місце займають різноманітні ендокринопатії, основним варіантом яких є метаболічний синдром, що характеризується поєднанням гіперінсулінемії, первинної артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, ожиріння і полікістозних яєчників, які часто взаємозалежні і доповнюють один одного [1, 5].

Разом з тим, вагітні жінки з метаболічним синдромом мають підвищений ризик розвитку акушерських і перинатальних ускладнень, а лікувально-профілактичні заходи, що існують, є не завжди ефективними [1, 2].

Разом з тим, патогенез невиношування на тлі метаболічного синдрому вивчений недостатньо. Відсутні чіткі дані про особливості формування й функціональний стан фетоплацентарного комплексу, а також порушень стану внутрішньоутробного плода й немовляти залежно від початкових особливостей метаболічних порушень.

Відомий спосіб лікування загрози передчасних пологів на тлі тромбофілічного стану (5), що включає застосування цілого ряду препаратів різних фармакологічних груп із різними властивостями, але, незважаючи на деякі позитивні результати, на сьогодні навряд чи вони є значущими у вирішенні цих проблем.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, вибраний як прототип, є спосіб визначення ризику передчасних пологів, що включає проведення клінічно-функціональних і лабораторних досліджень (1). Проте цей спосіб має суттєві недоліки, а саме: низька інформативність.

Задача корисної моделі, що заявляється, полягає у вивченні особливостей невиношування і розродження жінок з метаболічним синдромом

Технічним результатом є підвищення точності прогнозування ризику невиношування вагітності у жінок з метаболічним синдромом

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, який включає проведення клініко-функціональних і лабораторних досліджень, згідно з корисною моделлю, додатково досліджують сироватку крові, визначають рівень тригліцеридів, загальний холестерин, ліпопротеїди низької та високої щільності, отримані результати порівнюють з контролем і при зміні показників прогнозують ризик невиношування вагітності у жінок з метаболічним синдромом

Відповідно до мети і задач була розроблена програма дослідження, що включала наступні моменти:

- добір контингенту обстежуваних жінок: наявність метаболічного синдрому в анамнезі;
- клінічний перебіг передгравідарного періоду;
- клінічний аналіз перебігу вагітності і пологів;
- вивчення основних ендокринологічних параметрів;
- функціональна оцінка стану фетоплацентарного комплексу;
- комп'ютерна обробка отриманих даних.

Клініко-функціональне і лабораторне дослідження було проведено у 30 жінок із метаболічним синдромом (основна група), причому всі пацієнтки спостерігались сумісно з лікарем-ендокринологом. Контрольну групу склали 30 вагітних, що не мали акушерської та соматичної патології.

Критерії включення пацієнток в дослідження:

- аліментарно-конституціональне ожиріння;
- індекс маси тіла (ІМТ) > 30.

Критерії виключення пацієнток:

- ендокринний ґенез ожиріння (підтверджений лікарем-ендокринологом);
- хронічна серцева недостатність;
- порушення неврологічного статусу;
- цукровий діабет;
- захворювання щитоподібної залози;
- прийом медикаментів, що впливають на вуглеводний і жировий обміни.

Критерії виявлення компонентів метаболічного синдрому:

- ожиріння - ІМТ > 30 кг/м²;

- артеріальна гіпертензія - артеріальний тиск систолічний > 140 мм рт ст і/або артеріальний тиск діастолічний > 90 мм рт ст;

- гіпер-, дисліпідемія - рівень в сироватці крові: тригліцериди (ТГ) - > 2,0 ммоль/л; загальний холестерин (ЗХ) - > 5 ммоль/л; ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) - > 55 ммоль/л і ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ) - < 1 ммоль/л;

- інсулінорезистентність - показник індексу Саго < 0,33.

Як свідчать отримані нами дані, частота мимовільного переривання вагітності в основній групі склала 23,3 %, або 7 випадків. При їх детальному аналізі виявлено, що в 2-ох із 7 спостережень (28,6 %) було діагностовано анембріонію; передчасне відшарування хоріону і вагітність, що не розвивається, на тлі інтраамніального інфікування. Лише у 1 із 7 випадків (14,3 %) причиною мимовільного переривання вагітності в ранні терміни була істміко-цервікальна недостатність на тлі хронічного невиношування (3 випадки в анамнезі). За термінами переривання вагітності в 4 із 7 жінок (57,1 %) це відбулось у 7-8 тижнів гестації; в 2 із 7 випадків (28,6 %) у 9-10 тижнів і в 1 із 7 (14,3 %) - в 11-12 тижнів вагітності.

Серед інших особливостей клінічного перебігу I триместра вагітності можна виділити високий рівень порушень мікробіоценозу статевих шляхів (26,7 %) і загострення екстрагенітальної патології (16,7 %).

Настільки високу частоту (23,3 %) мимовільного переривання вагітності у жінок із метаболічним синдромом ми можемо пояснити тим, що має місце обтяжений репродуктивний анамнез із значним рівнем репродуктивних втрат при минулих вагітностях (у 30,0 % артифіційні і в 16,7 % - мимовільні аборти), а також відсутність передгравідарної підготовки і недостатня ефективність лікувально-профілактичних заходів, що використовувались.

У II триместрі вагітності ми констатували у жінок із метаболічним синдромом 1 випадок (4,3 %) переривання вагітності до 22 тижнів і 1 випадок (4,3 %) передчасних пологів у 26 тижнів гестації, тобто до III триместра в основній групі залишилась 21 пацієнтка. Серед решти особливостей II триместри вагітності в даного контингенту жінок слід виділити високий рівень анемії вагітних (65,2 %); плацентарної недостатності (52,2 %); порушень мікробіоценозу статевих шляхів (43,5 %); прееклампсії різного ступеня важкості (34,8 %) і загострення екстрагенітальної патології (26,1 %). Настільки висока частота гестаційних ускладнень у пацієнток із метаболічним синдромом свідчить як про актуальність проблеми, так і недостатню ефективність використовуваних лікувально-профілактичних заходів, які існують на сьогоднішній день.

У III триместрі вагітності в жінок основної групи спостереження ми констатували 1 випадок передчасних пологів (4,8 %) в 34 тижні вагітності, а також високий (у порівнянні з II триместром) рівень основних гестаційних ускладнень: анемії вагітних (71,4 %); плацентарної недостатності (66,7 %); порушень мікробіоценозу статевих шляхів (66,7 %) і прееклампсії (47,6 %). Отримані результати наочно підтверджують високий ступінь акушерського ризику, в першу чергу, невиношування вагітності у жінок із метаболічним синдромом.

Безумовно, настільки висока частота гестаційних ускладнень відбилася і на клінічному перебігу пологів. Так, насамперед слід зазначити в кожному другому випадку (50,0 %) передчасний розрив плодових оболонок, що призводило в 40,0 % спостережень до аномалій пологової діяльності з переважанням дискоординації маткових скорочень (30,0 %). Вельми показовим є і значний рівень дистресу плода (35,0 %). Вищеописані ускладнення стали основними причинами високої частоти абдомінального розродження жінок із метаболічним синдромом (35,0 %).

Основним результатом розродження є перинатальні результати. Виходячи з отриманих нами даних, можна відзначити по 1 випадку (5,0 %) інтра- (важка асфіксія в пологах) і постнатальної загибелі плода (вроджена пневмонія на тлі глибокої недоношеності). З 18 дітей, 75,0 % були в задовільному стані, у 10,0 % мала місце асфіксія середнього ступеня важкості і в 5,0 % - важка асфіксія. Такий високий рівень перинатальної смертності і захворюваності відображає необхідність удосконалення використовуваних лікувально-профілактичних заходів у жінок із метаболічним синдромом.

У постнатальному періоді слід виділити високу частоту (по 16,7 %) постгіпоксичної енцефалопатії і респіраторного дистрес-синдрому, а також реалізації внутрішньоутробного інфікування (11,1 %).

Отже, отримані клінічні результати дозволяють виділити невиношування вагітності у жінок із метаболічним синдромом в самостійну наукову проблему, вирішення якої дозволить покращити результати розродження жінок групи високого ризику, а також знизити частоту репродуктивних втрат у пацієнток даної групи.

Для більш глибокого розуміння процесів, що відбуваються, ми вважали за доцільне проведення додаткових методів дослідження, особливо функціонального стану фетоплацентарного комплексу.

Основною особливістю отриманих результатів є відсутність достовірних відмінностей між контрольною і основною групами до 28 тижнів вагітності.

При ехографічному обстеженні пацієнток у 28-32 тижні вагітності слід зазначити наявність затримки розвитку плода (28,5 %) і змін об'єму навколоплідних вод (23,8 %) лише у пацієнток із метаболічним синдромом.

Крім цього вельми показовою є наявність достовірних змін з боку доплерометричних параметрів, що були нами вивчені, в ці ж терміни вагітності, які вказували на посилення кровотоку в артерії пуповини і маткових артеріях при одночасному зниженні кровотоку в середньо-мозковій артерії плода.

В порівнянні з цим середні параметри КТГ достовірно не відрізнялись у жінок основної і контрольної груп у 28-32 тижні вагітності ($p > 0,05$).

При аналізі основних ендокринологічних показників у 28-32 тижні вагітності можна констатувати достовірне зниження вмісту E2 ($p < 0,05$); ПГ ($p < 0,05$); ПЛ ($p < 0,05$) і ХГ ($p < 0,05$) при одночасному збільшенні рівня К ($p < 0,05$).

Отже, у 28-32 тижні вагітності в пацієнток із метаболічним синдромом мають місце достовірні ехографічні, доплерометричні і ендокринологічні зміни, що підтверджується високим рівнем плацентарної дисфункції.

За нашими даними, у 32-36 тижнів вагітності у жінок із метаболічним синдромом збільшується частота затримки розвитку плода (38,1 %) і зміни об'єму навколоплідних вод (33,3 %) при появі серйозних ехографічних змін з боку плаценти, а саме - передчасне дозрівання плаценти (19,0 %).

Основні доплерометричні зміни в 32-36 тижнів вагітності носять більш виражений характер в порівнянні з попереднім терміном, що підтверджується зниженням коефіцієнта достовірності з 0,05 до 0,01, і вказує на зміни кровотоку в основних судинах, що вивчаються.

Серед основних змін середніх параметрів КТГ в 32-36 тижнів вагітності можна відзначити достовірне зниження варіабельності ЧСС ($p < 0,05$) і появу децелерацій у жінок із МС.

Ендокринологічні зміни в 32-36 тижнів вагітності носять аналогічний до попереднього терміну характер,

Напередодні розродження ми констатували високу частоту ехографічних змін структури плаценти (70,0 %); затримки внутрішньоутробного розвитку (50,0 %) і змін об'єму навколоплідних вод (35,0 %).

Основні доплерометричні показники напередодні розродження знаходились на рівні даних у 32-26 тижнів вагітності.

Середні параметри КТГ напередодні розродження носили більш виражений характер в порівнянні з попереднім терміном. Це підтверджується достовірним збільшенням базальної ЧСС ($p < 0,05$), варіабельності ЧСС ($p < 0,01$), тривалістю і числом акцелерацій ($p < 0,05$), а також наявністю децелерацій ($p < 0,001$).

Зміни ендокринологічного статусу напередодні розродження набули вираженого характеру з боку всіх показників, особливо мало місцедостовірне зниження E2 ($p < 0,001$)

Як показали результати проведених морфологічних досліджень у плацентах жінок із метаболічним синдромом виявлені крововиливи під хоріальну (ХП) і базальну платівки (БП), у міжворсинчастий простір, ретроплацентарні гематоми, крововиливи в хоріальну та амніальну оболонки, тромбоз і стази в судинах середніх ворсин, великі крововиливи в міжворсинчастий простір. Дистрофічні процеси в плацентах проявлялися фібриноідом, осередковим відкладенням вапна, інфарктами великих ділянок, осередковою інфільтрацією лімфоцитами, стазами в судинах стовбурових ворсин, звуженням міжворсинчастого простору, фібриноїдним перетворенням строми кінцевих ворсин, розширенням судин середніх і стовбурових ворсин із стазами, наявністю інфарктів, ділянками некрозу хоріальної пластини. Некроз та некробіоз відзначалися в більшій частині плаценти, базальна мембрана трофобласту була переривчастою, місцями розривалася або зникала в результаті різкого набряку строми. На плодовій поверхні плаценти мали місце множинні ділянки потовщення оболонки у вигляді бляшок діаметром від 0,3 см до 3 см, жовтувато-білуватого кольору, цільної консистенції, які поширювалися в товщу тканин на глибину 1,5-2 см.

При цьому морфологічні зміни носили виражений характер і полягали в наступному:

- інфаркти, тромбози міжворсинчастого простору, наявність ретроплацентарних гематом;
- звуження або повна обтурація просвітів артерій більшості ворсинок;

- у дрібних ворсинках наростало повнокрів'я, венозне повнокрів'я великих та середніх ворсинок із достовірним збільшенням об'єму крові;

- у плаценті розвивалась хронічна гіпоксія, обумовлена склеротичним процесом зі збільшенням вмісту склерозованих ворсинок з переважним склерозом стінок фетальних судин;

5 - відмічалось потовщення базальних мембран фетальних судин та синцитіофо бласту з посиленням відшаруванням синцитіальних вузликів у міжворсинковий простір.

Крім цього у плацентах були виявлені ознаки відносної незрілості за типом дисоційованого розвитку котиледонів, які характеризуються дискоординацією розгалуження середніх та дрібних ворсинок, нерівномірним розподілом їх у міжворсинковому просторі, затримкою диференціювання судинного русла з центральним розташуванням кровоносних судин, але вогнищевим характером у межах окремих котиледонів. Патологічна незрілість та порушення кровообігу призвели до достовірного зменшення об'єму функціональних структур плаценти.

Отже, основним патогенетичним наслідком структурно-функціональних порушень у жінок із метаболічним синдромом є порушення дозрівання ворсинкового хоріону та дистрофічні зміни плацентарного бар'єру, а також гіпоксія і пов'язані з нею порушення кровообігу та дозрівання ворсинкового хоріону, тяжкі дистрофічні зміни.

Так, при гістологічному дослідженні, в основному, спостерігалася морфологічна картина, що характерна для початкової форми хронічної плацентарної недостатності. Патологічні зміни виражалися в потовщенні і розволокненні базальних мембран із відкладанням між ними аморфної і фібриноїдної речовин. В деяких судинах середнього калібру виявлені тромби з наступним відкладанням кальцію та ущільненням плацентарної тканини, відмічалась вогнищева відносна незрілість плаценти, яка характеризувалась нерівномірним дозріванням котиледонів у вигляді варіанту гіповаскуляризованих ворсинок та затримкою структурно-функціональної спеціалізації синцитіотрофобласту; мало місце зменшення розгалуження кровоносних судин, в результаті чого капіляри займали переважно центральне та парацентральне положення, дистрофічні і некротичні процеси з заміною хоріального епітелію фібриноїдними масами виявлялись у невеликій кількості кінцевих ворсин. На материнській частині плаценти виявлялись невеликі петрифікати.

Поряд з помірним пошкодженням тканинних і судинних компонентів переважали компенсаторні зміни, які були морфологічно представлені:

- субепітеліальним розташуванням капілярів дрібних ворсинок, ангіоматозом середніх і дрібних ворсинок, розширенням просвітів центрально розташованих капілярів, що було спрямовано, в основному, на зменшення епітеліально-капілярної дистанції,

- достовірним збільшенням відсоткового вмісту спеціалізованих термінальних ворсинок;

- синусоїдальним розширенням просвітів капілярів дрібних ворсинок;

- достовірним зменшенням об'єму строми, а стромальний індекс становив $0,41 \pm 0,12$ од.

Отже, як показали результати проведених нами досліджень, плацентарна дисфункція у жінок із метаболічним синдромом підтверджується отриманими морфологічними даними з урахуванням варіанту компенсаторно-приспосувальних реакцій.

Результати проведених досліджень свідчать, що наявність метаболічного синдрому є істотним фактором ризику невиношування, а надалі і порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу. При цьому у генезі невиношування і плацентарної дисфункції, окрім дисметаболічних порушень мають місце і дисгормональні зміни, а також висока частота морфологічних порушень в плаценті. Це диктує необхідність удосконалення існуючих прогностичних та лікувально-профілактичних заходів для вирішення важливої проблеми сучасної перинатології

На базі кафедри акушерства та гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця в умовах відділення патології вагітності був апробований спосіб, що заявляється, у 60 вагітних. Отримані позитивні результати дозволяють рекомендувати даний спосіб для застосування в гінекологічній практиці.

Джерела інформації:

1. Задионченко В.С. Метаболический синдром: терапевтические возможности а перспективы. / В.С. Задионченко, Т.В. Адашева, О.Ю. Демичева, О.Н. Порывкина - Consillium Medicum 2009 - № 7 (9): 725-733.

2. Кобалава Ж.Д. Метаболический синдром: принципы лечения. / Ж.Д. Кобалава, В.В. Толкачева // Рус. мед. журн. - 2005 - № 13 (7): 451-458.

3. Колмыков В.Н. Гинекологическая эндокринология (обзорная информация). / В.Н. Колмыков - М., 2009. - 56 с.

4. Кузин А.И. Метаболический синдром: клинические и популяционные аспекты. / А.И. Кузин, Ю.А. 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", 2006. - 480 с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 10 Спосіб прогнозування ризику невиношування вагітності у жінок з метаболічним синдромом, що включає проведення клініко-функціональних і лабораторних досліджень, який **відрізняється** тим, що додатково досліджують сироватку крові, визначають рівень тригліцеридів, загальний холестерин, ліпопротеїди низької та високої щільності, отримані результати порівнюють з контролем і при зміні показників прогнозують ризик невиношування вагітності у жінок з метаболічним синдромом.

15

Комп'ютерна верстка О. Рябо

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