



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103880** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
A61B 10/00
G01N 33/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 04157	(72) Винахідник(и): Диндар Олена Анатоліївна (UA), Бенюк Василь Олексійович (UA)
(22) Дата подання заявки: 29.04.2015	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 12.01.2016	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.01.2016, Бюл.№ 1	

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ У ВАГІТНИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

(57) Реферат:

Спосіб визначення ризику розвитку акушерських ускладнень у вагітних з метаболічним синдромом на тлі ожиріння включає проведення клініко-функціональних і лабораторних досліджень. Додатково методом полімеразної ланцюгової реакції визначають рівень генетичних форм тромбофілії. Отримані результати порівнюють з контролем і при зміні показників прогнозують ризик розвитку акушерських ускладнень.

UA 103880 U

Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме акушерства та гінекології, і може знайти широке застосування у визначенні ризику розвитку акушерських ускладнень у вагітних з метаболічним синдромом на тлі ожиріння.

В останнє десятиріччя з'явилися дослідження, які дозволяють стверджувати, що вагітні з ожирінням, як одним із основних компонентів метаболічного синдрому, належать до групи високого ризику ускладнень вагітності і перинатальних втрат [1, 2]. Акушерська патологія у жінок із ожирінням є наслідком зниження компенсаторно-захисних механізмів, порушення нейронгуморальних співвідношень, приєднання імунної дисфункції. Важкість акушерських ускладнень корелює зі ступенем ожиріння і наявністю супутньої екстрагенітальної патології [3].

У науковій літературі особлива увага приділяється вивченню тромбофілічних ускладнень при ожирінні і метаболічному синдромі. Гіперінсулінемія сприяє порушенню фібринолітичної активності крові через механізм синтезу в жировій тканині інгібітора активації тканинного плазміногену, внаслідок чого уповільнюється швидкість розщеплення фібрину. В умовах інсулінорезистентності підвищуються адгезивна і агрегаційна здатність тромбоцитів крові, що, на думку багатьох авторів, є одним із важливих пускових механізмів каскаду гемореологічних порушень, що сприяє тромбоутворенню і порушенню мікроциркуляції. У хворих на ожиріння і метаболічний синдром з'являються порушення в системі гемостазу та фібринолізу. Зростає концентрація і активність прокоагулянтів: фібриногену, фактора Віллебранда, тромбіну, фактора VII, підвищується концентрація і активність PAI-1. Наявність ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу, прозапального статусу у таких хворих призводить до активації системи гемостазу та посилення протромботичних тенденцій [4, 5].

Також виявлена пряма залежність між підвищенням атерогенного потенціалу крові у вагітних і агрегаційною активністю тромбоцитів, що є одним із важливих механізмів, що лежить в основі активації тромбоцитарної ланки системи гемостазу і розвитку хронічної форми синдрому внутрішньосудинного згортання, який слугує причиною порушень матково-плацентарного кровообігу, обумовлюючи тим самим плацентарну недостатність [6, 7].

Тенденція до стазу крові в сполученні з гіперкоагуляцією під час вагітності створюють додаткові умови, що сприяють розвитку тромбозу на тлі попередньої генетичної, набутої або комбінованої тромбофілії. Це стосується всіх життєво важливих органів і систем організму, в тому числі й матковоплацентарноплодової системи. Порушення матковоплацентарного й плодовоплацентарного кровообігів, що відбувається внаслідок розвитку тромбозів судин, васкулітів, інфарктів плаценти, може стати причиною цілого ряду патологічних станів. До них відносять: мимовільні викидні в I і II триместрах вагітності, синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плода, внутрішньоутробна загибель плода, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти і гестоз [8].

Беручи до уваги той факт, що метаболічний синдром часто поєднується із тромбофілічними ускладненнями, варто сказати, що жінки із ожирінням і метаболічним синдромом входять до групи високого ризику за розвитком різноманітної акушерської патології.

Відомий спосіб лікування загрози передчасних пологів на тлі тромбофілічного стану, що включає застосування цілого ряду препаратів різних фармакологічних груп із різними властивостями. На сьогодні навряд чи вони є значущими у вирішенні цих проблем.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, вибраний як прототип, є спосіб визначення ризику розвитку акушерських ускладнень, що включає проведення клініко-функціональних і лабораторних досліджень (9).

Проте цей спосіб має суттєві недоліки, а саме: тривалість, низька інформативність.

Задача корисної моделі, що заявляється, полягає у вивченні особливостей генетичних форм тромбофілії у вагітних із ожирінням і метаболічним синдромом.

Технічним результатом є підвищення точності прогнозування ризику розвитку акушерських ускладнень у вагітних.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, який включає проведення клініко-функціональних і лабораторних досліджень, згідно з корисною моделлю, додатково методом полімеразної ланцюгової реакції визначають рівень генетичних форм тромбофілії, отримані результати порівнюють з контролем і при зміні показників прогнозують ризик розвитку акушерських ускладнень.

Було обстежено 77 жінок із ожирінням і метаболічним синдромом у віці від 22 до 43 років. Середній вік склав 31,2±1,05. Виявлення генетичних форм тромбофілії проводилось методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), досліджували мутації MTHFR C677T, протромбіну G20210A, поліморфізм гена "675 4G/5G" PAI-1, поліморфізм "807C/T" у гені глікопротеїну Gp1a тромбоцитів, поліморфізм "I/D" у гені тканинного активатора плазміногена, поліморфізм "I/D" у гені АПФ, поліморфізм "455G/A" у гені фібриногену, поліморфізм "1565 T/C" у гені глікопротеїну

GpIIa тромбоцитів, поліморфізм "1166 A/C" у гені рецептора ангіотензину II 1 типу, мутація FV Leiden; виявлення циркуляції АФА, антитіл до 32- глікопротеїну I, анексину V і протромбіну. Усі жінки були розподілені на дві групи:

I група - 32 жінки, яких ми готували до вагітності та вели весь гестаційний процес із урахуванням виявлених порушень, починаючи з фертильного циклу та ранніх строків вагітності;

II група - 45 вагітних жінок, які були обстежені та отримували запропоновану нами терапію з II-го або III-го триместру вагітності.

Контрольну групу склали 150 соматично здорових жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

При постановці діагнозу спадкової мультигенної або комбінованої форми тромбофілії, в залежності від причини та ступеня її проявів, наявності гомо- або гетерозиготної форми мутацій, призначалась диференційована протитромботична профілактика.

Проведене обстеження жінок із ожирінням і метаболічним синдромом показало наявність генетичних форм тромбофілії в 100 % випадків. У той же час у контрольній групі вагітних з фізіологічним перебігом вагітності відзначалася більш низька частота тромбофілії - 26,0 % (n=39). Також була виявлена особливість тромбофілії: мультигенний характер генетичної форми тромбофілії в усіх жінок із метаболічним синдромом. У контрольній групі мультигенна форма тромбофілії зустрічалася тільки в 3 (2 %) жінок.

При аналізі структури тромбофілії (табл. 1) найпоширенішою її формою у жінок із ожирінням і метаболічним синдромом виявився поліморфізм гена PAI-1, який було діагностовано в 73 (94,8 %) пацієнток. Нами була виявлена унікальна особливість: у більшості випадків у жінок основних груп спостереження мала місце саме гомозиготна форма поліморфізму гена PAI-1 - у 51 (66,2 %) пацієнтки. Гетерозиготна форма зустрічалась у 22 (28,6 %) жінок.

В I і II групах найпоширенішою формою тромбофілії також виявився поліморфізм гена PAI-1. В I групі він був діагностований у 30 (93,8 %) пацієнток, з них у 23 (71,9 %) - гомозиготна форма, у 7 (21,9 %) - гетерозиготна форма. Поліморфізм гена PAI-1 "675 4G/5G" (гетерозиготна форма) був виявлений у 15 (33,3 %) жінок, а "675 4G/4G" (гомозиготна форма) - у 28 (62,2 %) обстежених II групи. У контрольній групі поліморфізм гена PAI-1 був діагностований у 12 (8 %) жінок. З них 4 (2,7 %) мали гомозиготну, а 8 (5,4 %) - гетерозиготну форму поліморфізму. У групі обстеження мутація FV Leiden була виявлена у 3 (3,9 %) жінок. Гомозиготної форми мутації не було виявлено ні в однієї з пацієнток. У I групі мутацію FV Leiden (гетерозиготна форма) було діагностовано у 1 (3,1 %) жінки. В II групі мутація FV Leiden була виявлена у 2 (4,4 %) жінок, в обох випадках гетерозиготна форма.

Мутація протромбіну G20210A не була виявлена в жодному випадку.

Таблиця 1

Структура тромбофілії у пацієнток із ожирінням і метаболічним синдромом

	Група I і II (n=77), (%)	Група I (n=32), (%)	Група II (n=45), (%)	Контр. Група (n=150), (%)
Тромбофілія	77(100)	32(100)	45(100)	39(26,0)
АФА (усього)	10(13,0)	4(12,5)	6(13,3)	8(5,3)
FV Leiden Гомозиготна, гетерозиготна	3 (3,9)	1 (3Д)	2 (4,4)	3 (2,0)
Мутація протромбіну G20210A Гомозиготна, гетерозиготна				
MTNFR6677T	7(9,1)	5(15,6)	2 (4,4)	3(2,0)
Гомозиготна, гетерозиготна	33 (42,9)	10(31,3)	23(51,1)	9(6,0)
Поліморфізм PAI-1 гомозиготний "675 4G/4G"	51(66,2)	23(71,9)	28(62,2)	4(2,7)
гетерозиготний "675 4G/5G"	22(28,6)	7(21,9)	15(33,3)	8(5,4)
Поліморфізм фібриногену "455 G/A" гомозиготний, гетерозиготний	9(11,7) 31(40,3)	5(15,6) 12(37,5)	4(8,9) 19(42,2)	2(1,3)
Поліморфізм "807C/T" тромбоцитарного рецептора GpIIa гомозиготний, гетерозиготний	7(9,1)36 (46,8)	2(6,3) 18(56,3)	5(11,1) 18(40,0)	3(2,0) 5(3,3)
Поліморфізм "1565T/C" тромбоцитарного рецептора GpIIa гомозиготний, гетерозиготний	3(3,9) 14(18,2)	1(3,1) 6(18,8)	2(4,4) 8(17,8)	2(1,3) 4(2,6)
Поліморфізм АПФ гомозиготний ("D/D")	15(19,5)	7(21,9)	8(17,8)	3(2,0)
гетерозиготний ("I/D")	26(33,8)	10(31,3)	16(35,6)	6(4,0)
Поліморфізм тканинного активатора плазміногена	17(22,1)	7(21,9)	10(22,2)	2(1,3)

гомозиготний, гетерозиготний	36(46,8)	14(43,8)	22(48,9)	4(2,7)
Поліморфізм "1166A/C" рецептора до ангіотензину	4(5,2)	3(9,4)	4(8,9)	2(1,3)
П гомозиготний, гетерозиготний	12(15,6)		9(20,0)	3(2)
Мультигенна форма тромбофілії	77(100)	32(100)	45(100)	3(2)
АФА+ тенет, тромбофілії	14(18,2)	5(15,6)	9(20,0)	2(0,3)

Мутація гена MTHFR C677T виявлена в 40 (51,9 %) жінок, з них гомозиготна форма - у 7 (9,1 %), а гетерозиготна - у 33 (42,9 %) пацієнток. В I групі мутація гена MTHFR C677T - у 15 (46,9 %), з них у 5 (15,6 %) гомозиготна, а у 10 (31,3 %) - гетерозиготна форма мутації. В II групі дана мутація мала місце у 25 (55,6 %) жінок, з них у 2 (4,4 %) - гомозиготна, а у 23 (51,1 %) гетерозиготна форма мутації.

Поліморфізм "I/D" у гені тканинного активатора плазміногену (t-PA) був виявлений у 53 (68,8 %) жінок, з них гомозиготна форма - у 17 (22,1 %), гетерозиготна - в 36 (46,8 %). В I групі у 21 (65,6 %) пацієнтки нами було діагностовано поліморфізм "I/D" у гені тканинного активатора плазміногену, з них: у 7 (21,9 %) і 14 (43,8 %) жінок визначалась гомозиготна та гетерозиготна форма поліморфізму відповідно. В II групі даний поліморфізм мав місце у 32 (71,1 %) жінок, з них гомозиготна форма - у 10 (22,2 %), гетерозиготна - у 22 (48,9 %).

Поліморфізм гена фібриногену "455 G/A" виявлений нами у 41 (53,2 %) жінки із ожирінням і метаболічним синдромом, із них у 9 (11,7 %) - гомозиготна, у 31 (40,3 %) - гетерозиготна форма. В I групі поліморфізм гена фібриногену "455 G/A" виявлений у 17 (53,1 %) пацієнток, із них у 5 (15,6 %) гомозиготна, а у 12 (37,5 %) - гетерозиготна форма. В II групі поліморфізм гена фібриногену "455 G/A" виявлений у 24 (53,3 %) випадках. Частота гомозиготної форми даного поліморфізму в II групі склала 4 (8,9 %), гетерозиготна форма - 19 (42,2 %) випадків.

Поліморфізм гена ангіотензин-перетворюючого ферменту було діагностовано нами у 41 (53,2 %) пацієнтки із ожирінням і метаболічним синдромом, з них гомозиготна форма мала місце - у 15 (19,5 %), а гетерозиготна форма - у 26 (33,8 %). В I групі поліморфізм гена АПФ виявлений у 17 (53,1 %) випадках, гомозиготна і гетерозиготна форми у 7 (21,9 %) і 10 (31,3 %) відповідно. В II групі у 24 (53,3 %) виявлений даний поліморфізм, з них: гомозиготна форма у 8 (17,8 %) пацієнток, у 16 (35,6 %) - гетерозиготна форма.

Поліморфізм "1166A/C" рецептора до ангіотензину II був виявлений у 16 (20,8 %) жінок, із них гомозиготна форма - у 4 (5,2 %), гетерозиготна - у 12 (15,6 %). В I групі в 3 (9,4 %) пацієнток нами діагностовано даний поліморфізм. У 3 жінок мала місце тільки гетерозиготна форма поліморфізму. В II групі даний поліморфізм мав місце в 13 (28,9 %) жінок, з них гомозиготна форма - в 4 (8,9 %), гетерозиготна - в 9 (20 %).

Поліморфізм тромбоцитарних глікопротеїнів GpIa "807 C/T" виявлений в 43 (55,8 %) випадках, в 36 (46,8 %) - гетерозиготна форма GpIa "807 C/T", гомозиготна форма GpIa "807 C/T" - в 7 (9,1 %)). В I групі поліморфізм тромбоцитарних глікопротеїнів GpIa "807 C/T" зустрічався в 20 (62,5 %) випадках, з них гомозиготна й гетерозиготна форми в 7 (9,1 %) і 36 (46,8 %) випадках відповідно. В II групі в 23 (51,1 %) виявлений даний поліморфізм, з них гомозиготна форма в 5 (11,1 %) пацієнток, у 18 (40 %) - гетерозиготна форма.

Поліморфізм тромбоцитарних глікопротеїнів GrHla "1565 T/C" був виявлений в 17 (22,1 %), їх гомозиготна форма в 3 (3,9 %) жінок, гетерозиготна форма - в 14 (18,2 %). В I групі поліморфізм тромбоцитарних глікопротеїнів GrHla "1565 T/C" виявлений в 7 (21,9 %) жінок, з них гомозиготна форма в 1 (3,1 %) пацієнтки, в 6 (18,8 %) - гетерозиготна форма. В II групі в 1,0 (22,2 %) виявлений даний поліморфізм, з них гомозиготна форма в 2 (4,4 %) пацієнток, в 8 (17,8 %) - гетерозиготна форма.

Цікавим виявився той факт, що поліморфізм гена PAI-1, поліморфізм "I/D" у гені тканинного активатора плазміногену комбіновано був виявлений в 50 (64,9 %) жінок із ожирінням і метаболічним синдромом. А поліморфізм гена PAI-1, поліморфізм "I/D" у гені тканинного активатора плазміногену й поліморфізм гена фібриногену "455 G/A" були виявлені в 23 (29,9 %) пацієнток. Поліморфізм гена PAI-1, поліморфізм "I/D" у гені тканинного активатора плазміногену, поліморфізм гена фібриногену "455 G/A" і поліморфізм гена АПФ зустрічався в 12 (15,6 %) жінок. Результати демонструють високу частоту генетично детермінованого гіпофібринолізу в жінок із ожирінням і метаболічним синдромом.

У 2 жінок, які мали в анамнезі інсульт, була виявлена гомозиготна форма поліморфізму гена PAI-1, гетерозиготна форма поліморфізму "I/D" у гені тканинного активатора плазміногену і поліморфізм тромбоцитарних глікопротеїнів GpIa "807 C/T", у 1 випадку мутації FV Leiden, мутації гена MTHFR 3677T, що в свою чергу, збільшувало тромботичну тенденцію.

У підгрупах жінок із преємбріонічними та ранніми ембріонічними втратами, ранніми мимовільними викиднями, антенатальною загибеллю плода в анамнезі, спостерігалось

превалювання поліморфізму гена PAI-1 (гомозиготна форма). Також виявлявся поліморфізм у гені фібриногену, у гені t-PA, у гені АПФ. Це свідчить про перевагу генетичної форми гіпофібринолізу в цих жінок. Також в багатьох випадках спостерігався поліморфізм тромбоцитарних глікопротеїнів GPIa "807 C/T", що відбиває додаткове підвищення

тромбогенного потенціалу в цих жінок. У вагітних з антенатальною загибеллю плода в анамнезі, в спектрі тромбофілії мутація гена MTHFR C677T займає II місце (75 %). У жінок з гестозом, фетоплацентарною недостатністю в анамнезі, в загальній структурі генетичної тромбофілії також превалював поліморфізм гена PAI-1 - гомозиготна форма. У великій кількості випадків виявлявся поліморфізм у гені фібриногену, у гені t-PA, у гені АПФ, мутація MTHFR C677T.

Комбіновані форми тромбофілії (генетичні й набуті) були виявлені в 14 (18,2 %) жінок із ожирінням і метаболічним синдромом. На відміну від контрольної групи, в жінок основних груп спостереження не була виявлена ізольована циркуляція антифосфоліпідних антитіл (АФА). В I групі комбінована форма тромбофілії зустрічалася в 5 (15,6 %) жінок, в II групі - в 9 (20,0 %) випадках. Частота виявлення циркуляції АФА в жінок із ожирінням і метаболічним синдромом вірогідно вища, ніж у контрольній групі - 18,2 % і 5,3 % відповідно. Частота циркуляції АФА й поліморфізму гена PAI-1 становила 14,3 % (11 жінок) у основній досліджуваній групі (n=77).

Частота мультигенної тромбофілії, поліморфізму "675 4G/5G" гена PAI-1 і інших форм генетично обумовленої й набутої тромбофілії вірогідно вище у жінок із ожирінням і метаболічним синдромом, ніж у жінок контрольної групи (p<0,05).

Оскільки встановлено, що компонентами МС є схильність до тромбозів і підвищений рівень PAI - 1, виникають певні важкості при веденні даного контингенту вагітних жінок із високим рівнем PAI - 1, так як рівень PAI - 1 відіграє важливу роль у процесі імплантації плідного яйця, а крім того є незалежним фактором тромбофілії. Неповноцінна інвазія трофобласта і ремоделювання спіральних артерій ведуть до порушення плацентарної перфузії, що веде до таких ускладнень вагітності, як гестоз, синдром втрати плода, фетоплацентарна недостатність, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти [9, 10].

Висока частота тромбофілії у жінок із ожирінням і метаболічним синдромом дозволила нам розглядати її як найважливіший етіопатогенетичний чинник ризику розвитку акушерських ускладнень. Також слід зазначити, що даний контингент жінок входить у групу ризику за розвитком тромботичних і тромбоемболічних ускладнень.

Таким чином, розробка основних принципів ведення вагітності та безпечного розродження у жінок із ожирінням і метаболічним синдромом являється актуальною проблемою сучасного акушерства.

На базі кафедри акушерства та гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця в умовах відділення патології вагітності був апробований спосіб, що заявляється: 77 вагітних. Отримані позитивні результати дозволяють рекомендувати даний спосіб для застосування в медичній практиці.

Джерела інформації:

1. Кузин А.И. Метаболический синдром: клинические и популяционные аспекты. / Кузин А.П., Ленгин Ю.А. - Челябинск.: Издательство "ЗАО" Челябинская Межрайонная типография". - 2009. - 26 с.

2. Беляков Н.А. Метаболический синдром у женщин. / Беляков Н.А. - СПб.: НДСПБМАПО. - 2005.-438 с.

3. Боровкова Е.И. Вероятность развития осложнений беременности у женщин с избыточным весом и ожирением. / Боровкова Е.И., Макаров И.О., Байрамова М.А. //Вестн. Российского университета дружбы народов. 2011. - № 5. - С. 151-157.

4. Макацария А.Д. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности. /Макацария А.Д., Белобородова Е.В., Беймурадова СМ., Бицадзе В.О. - М.: "Триада Х",2005. - 216 с.

5. Матвеева Т.Е. Основные принципы ведения беременности у женщин с синдромом потери плода и тромбофилией в анамнезе/ Матвеева Т.Е., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М. // Акушерство и гинекология.- 2008. - № 4. - С.26-30.

6. Conard J. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. / Conard J, Horellou MH, Samama MM. //Semin Thromb Hemost. - 2003. - № 29 (2) - P. 131-142.

7. Dossenbach-Glaninger A. Elevated coagulation factor VIII and the risk for recurrent early pregnancy loss. / Dossenbach-Glaninger A, van Trotsenburg Met al. // J Tromb Haemost. - 2004. - № 91 (4). - P. 694-699.

8. Juhan-Vague I.Hypofibrinolysis and increased PAI-lare linked to atnerothrombo sis via insulin resistance and obesity. / Juhan-Vague I, Alessi MC, Morange PE. // Ann Med. - 2010. - № 32 Suppl 1- P. 78-84.

9. Макацария А.Д. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии. - М.: МИА, 2005. - 477 с.

10. Бенюк В.О. Гістоморфологічний стан плаценти при передчасних пологах. // Педіатрія, акушерство та гінекологія, 2010. - № 2 - С. 67-69.

5

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

10

Спосіб визначення ризику розвитку акушерських ускладнень у вагітних з метаболічним синдромом на тлі ожиріння, що включає проведення клініко-функціональних і лабораторних досліджень, який **відрізняється** тим, що додатково методом полімеразної ланцюгової реакції визначають рівень генетичних форм тромбофілії, отримані результати порівнюють з контролем і при зміні показників прогнозують ризик розвитку акушерських ускладнень.

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