



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **105508** (13) **U**  
(51) МПК (2016.01)  
**G01N 33/68** (2006.01)  
**A61B 10/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2015 08458</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Диндар Олена Анатоліївна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>31.08.2015</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.03.2016</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.03.2016, Бюл.№ 6</b>	

**(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ФУНКЦІЇ НИРОК У ВАГІТНИХ ІЗ РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ОЖИРІННЯ І МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ**

**(57) Реферат:**

Спосіб оцінки функції нирок у вагітних із різним ступенем ожиріння і метаболічним синдромом включає проведення дослідження крові, причому визначають концентрацію альдостерону і ангіотензину-1, розраховують швидкість клубочкової фільтрації, проводять тест на мікроальбумінурію, отримані результати порівнюють з контролем і при зміні показників оцінюють функцію нирок у вагітних із різним ступенем ожиріння і метаболічним синдромом.

UA 105508 U



Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме акушерства та гінекології, і може знайти широке застосування при оцінці функції нирок у вагітних із різним ступенем ожиріння і метаболічним синдромом

Всесвітня організація охорони здоров'я розглядає ожиріння як епідемію, що охопила більше ніж 300 мільйонів людей, і продовжує неуклінно зростати серед жінок репродуктивного віку, досягаючи 25-30 % [1]. Число вагітних із ожирінням у економічно розвинених країнах складає 35-38 % [2], а частота акушерських і перинатальних ускладнень у даного контингенту жінок не має тенденції до зниження і коливається від 32 % до 83 % [3]. Ожиріння на сьогоднішній день розглядається як один із основних компонентів метаболічного синдрому. Розповсюдженість метаболічного синдрому серед вагітних остаточно не визначена і складає від 14 % до 24 % [4].

Пусковим моментом розвитку каскада патологічних реакцій при ожирінні і метаболічному синдромі є інсулінорезистентність (ІР) і гіперінсулінемія (ГІ). В той же час інсулінорезистентність не виникає спонтанно, а за сучасними уявленнями, ініціюючим моментом всіх метаболічних порушень, частіше за все, є ожиріння [5]. Встановлено, що інсулінорезистентність і ендотеліальна дисфункція являються асоційованими станами, які призводять до розвитку акушерських ускладнень [6]. Одним із маркерів ендотеліальної дисфункції, що розвивається на тлі ожиріння, є мікроальбумінурія. За даними сучасних досліджень, мікроальбумінурія розглядається як ранній специфічний "локально нирковий" маркер ендотеліальної дисфункції і гіперфільтрації, що виникає на тлі метаболічного синдрому [7], та дозволяє прогнозувати виникнення пізнього гестозу і плацентарної недостатності [8]. При розвитку інсулінорезистентності і гіперінсулінемії формується не тільки інсулінозалежна, але і обумовлена гіперлептинемією, симпатикотонія, що завжди супроводжується активацією ниркової і тканинної ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [9]. Найбільш близьким до способу, що заявляється, вибраний як прототип, є спосіб визначення дисметаболічних порушень у вагітних жінок з різним індексом маси тіла та метаболічним синдромом (10). Проте цей спосіб має суттєві недоліки, тривалість, низька інформативність.

Задача корисної моделі полягає у вивченні функції нирок і стану ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у вагітних із різним ступенем ожиріння і метаболічним синдромом.

Технічний результат, що досягається від вирішення задачі на відміну від прототипу, полягає у підвищенні точності оцінки функцій нирок у вагітних із різним ступенем ожиріння і метаболічним синдромом.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, який включає проведення дослідження крові, згідно з корисною моделлю, визначають концентрацію альдостерону і ангіотензину-1, розраховують швидкість клубочкової фільтрації, проводять тест на мікроальбумінурію, отримані результати порівнюють з контролем і при зміні показників оцінюють функцію нирок у вагітних із різним ступенем ожиріння і метаболічним синдромом.

Для вирішення поставленої задачі було проведено проспективне когортне дослідження 422 вагітних із різним ступенем ожиріння і метаболічним синдромом. Основним критерієм рандомізації слугував показник індексу маси тіла.

Першу групу склали 130 жінок із надлишковою масою тіла (ІМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>), другу - 142 із ожирінням 1 ступеня (ІМТ 30-34,9 кг/м<sup>2</sup>), третю - 66 із ожирінням 2 ступеня (ІМТ 35-39,9 кг/м<sup>2</sup>), четверту - 38 із ожирінням 3 ступеня (ІМТ 40 кг/м<sup>2</sup> і більше), п'яту - 46 із різним ступенем ожиріння і наявністю метаболічного синдрому (згідно з критеріями АТР III, 2007 р.). У шосту, контрольну групу, увійшли 50 жінок із нормальними показниками індексу маси тіла (18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>).

У фізіологічних умовах, розвиток вагітності завжди супроводжується розвитком гіперфільтрації, що перешкоджає об'єктивній оцінці функції нирок. Тому для оцінки функції нирок і виявлення їх уражень нами розрахована швидкість клубочкової фільтрації за формулами Кокрофта-Голта (2003 р.) і MDRD (2002 р.) у 10-12 тижнів вагітності і через 6 місяців після пологів.

Мікроальбумінурію оцінювали в терміни 10-12, 20-24 і 30-34 тижнів вагітності напівкількісним методом за допомогою індикаторних тест-смужок URS-інсулінорезистентність (США), чутливість і специфічність яких перевищує 90 %. При виявленні позитивної мікроальбумінурії за тест-смужками, вагітним проводився розгорнутий аналіз у добовій сечі за стандартною методикою (2004 р.).

Для визначення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в терміни 10-12, 20-24 і 30-34 тижнів вагітності проводився забір крові з кубітальної вени. Визначення концентрації альдостерону і ангіотензину-1 проводили імуноферментним методом, рівня реніну - радіоімунним методом.

Мікроальбумінурія (екскреція альбуміну з сечею  $\geq 30$  мг/доб.) у теперішній час розглядається як сама рання клінічна ознака ендотеліальної дисфункції і прееклампсії, що розвивається під дією інсулінорезистентності і гіперінсулінемії. Як свідчать результати проведених нами досліджень, показники мікроальбумінурії в ранні терміни вагітності у жінок із ожирінням 2-3 ступеня та із метаболічним синдромом були вдвічі вищими ( $p < 0,05$ ), ніж показники жінок контрольної групи (табл. 1).

Оцінка швидкості клубочкової фільтрації у всіх пацієток із ожирінням і метаболічним синдромом у I триместрі вагітності виявила стан гіперфільтрації нирок. Однак в жодному зі спостережень нами не зафіксовано змін показника мікроальбумінурії і порушення азотовидільної функції, які виходять за межі референтних значень, що не дозволяє оцінити враження нирок у обстеженого контингенту жінок.

У II триместрі вагітності мікроальбумінурія лабораторно (у добовій сечі) мала місце у 12 (18,2 %) вагітних із ожирінням 2 ступеня, у 18 (47,4 %) - із ожирінням 3 ступеня і у 31 (67,4 %) жінок із метаболічним синдромом. Із них у 27 (40,9 %) пацієток із ожирінням 2 ступеня, у 14 (36,8 %) із ожирінням 3 ступеня і у 22 (47,8 %) - із метаболічним синдромом в подальшому розвивалась протеїнурія, а у 7 (18,4 %) і 12 (26,1 %) вагітних із ожирінням 3 ступеня і з метаболічним синдромом реєструвались підвищені показники артеріального тиску.

У III триместрі вагітності у 16 (12,3 %) жінок із надлишковою масою тіла, у 13 (9,2 %) із ожирінням 1 ступеня, у 7 (10,6 %) із ожирінням 2 ступеня, у 16 (42,1 %) із ожирінням 3 ступеня, у 17 (37 %) із метаболічним синдромом і у 1 (2 %) пацієтки з нормальною масою тіла розвинувся пізній гестоз із протеїнурією, що ускладнювало оцінку виразності мікроальбумінурії та інтерпретацію результатів, що отримані. В зв'язку з цим, при аналізі проведеного тесту на мікроальбумінурію ми виключили жінок із протеїнурією, яка викликана вагітністю. Однак, мікроальбумінурія в III триместрі вагітності лабораторно (у добовій сечі) підтверджена ще у 9 (6,9 %) вагітних із надлишковою масою тіла, у 25 (17,6 %) жінок із ожирінням 1 ступеня, у 15 (22,7 %) із ожирінням 2 ступеня у 13 (34,2 %) із ожирінням 3 ступеня і у 29 (63 %) жінок із метаболічним синдромом. У контрольній групі спостереження мікроальбумінурія не діагностувалась.

Оцінка функції нирок у післяпологовому періоді виявила стан гіперфільтрації, про що свідчили підвищені показники швидкості клубочкової фільтрації за Кокрофтом-Голтомі знижені за MDRD у породіль із ожирінням 3 ступеня і з метаболічним синдромом ( $p < 0,05$ ). У 29 (63 %) пацієток із групи з метаболічним синдромом, у 16 (42,1 %) із ожирінням 3 ступеня і у 13 (19,7 %) із ожирінням 2 ступеня виявлена мікроальбумінурія, що дозволяє зробити припущення про неімунний механізм прогресування хронічної хвороби нирок у жінок із інсулінорезистентністю, ожирінням і метаболічним синдромом.

Мікроальбумінурія, що зберігалась через 6 місяців після пологів може свідчити про підвищений ризик розвитку у жінок із метаболічним синдромом і ожирінням хронічної хвороби нирок і є показанням для їх поглибленого обстеження у нефрологічному відділенні. Діагноз "хронічної хвороби нирок" припускає подальше прогресування процесу і концепція її розширює старе поняття "хронічна ниркова недостатність" за рахунок оцінки початкових стадій захворювання, що дозволить раніше розпочати превентивні заходи.

Таблиця 1

Результати оцінки функції нирок у I, II, III триместрі і через 6 місяців після пологів,  $M \pm m$

Показник (норма)	1 група, n=130	2 група, n=142	3 група, n=66	4 група, n=38	5 група, n=46	6 група, n=50
I триместр вагітності						
МАУ (0-30 мг/доб)	18,9 $\pm$ 1,7	22,8 $\pm$ 3,1	27,6 $\pm$ 1,8 * **	28,7 $\pm$ 3,9 * **	29,5 $\pm$ 1,7 * **	17,4 $\pm$ 1,5
ШКФ за MDRD (мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> )	88,0 $\pm$ 10,1	87,4 $\pm$ 14,3	90,1 $\pm$ 14,9	99,7 $\pm$ 19,1 * **	99,9 $\pm$ 18,9 * **	87,8 $\pm$ 4,2
ШКФ за Кокрофтом-Голтом	124,1 $\pm$ 8,7	130,2 $\pm$ 9,9 *	146,3 $\pm$ 8,1 * **	159,2 $\pm$ 11,9 * **	158,1 $\pm$ 9,5 * **	120,4 $\pm$ 5,9
Креатинін (доб. сеча, 97-177 мкмоль/кг/доб)	156,2 $\pm$ 3,9	144,5 $\pm$ 8,9 * **	131,3 $\pm$ 7,8 * **	126,1 $\pm$ 11,6 * **	129,2 $\pm$ 6,9 * **	159,8 $\pm$ 9,3
Сечовина (2,5-6,4 ммоль/л)	3,2 $\pm$ 0,9	3,1 $\pm$ 1,2	3,4 $\pm$ 1,5	3,2 $\pm$ 1,2	3,0 $\pm$ 1,5	3,2 $\pm$ 1,9

Таблиця 1

Результати оцінки функції нирок у I, II, III триместрі і через 6 місяців після пологів, М±m

Показник (норма)	1 група, n=130	2 група, n=142	3 група, n=66	4 група, n=38	5 група, n=46	6 група, n=50
II триместр вагітності						
МАУ, мг/доб	18,1±1,7	22,1±2,9	28,3±1,8 ***	28,7±3,9 ***	29,4±1,1 ***	18,9±1,5
Креатинін, мкмоль/кг/доб	158,9±3,8	144,3±8,6 **	131,1±7,9 ***	123,5±11,6 ***	129,4±6,8 ***	161,1±8,2
Сечовина, ммоль/л	3,1±1,1	3,2±1,4	3,6±1,7	3,4±1,2	3,4±1,3	3,1±1,9
III триместр вагітності						
МАУ, мг/доб	22,9±2,1	24,6±1,7	28,9±1,6 ***	30,1±1,4 ***	30,8±1,9	21,6±1,3
Креатинін, мкмоль/кг/доб	151,9±2,8*	149,4±6,9*	143,3±6,1 ***	141,2±8,7 ***	145,3±9,8 ***	156,9±3,3
Сечовина, ммоль/л	3,8±0,7	3,7±1,1	3,5±1,3	3,6±0,5	3,6±1,1	3,6±1,3
Через 6 місяців після пологів						
МАУ, мг/доб	18,9±1,8	24,1±1,1*	26,8±1,5*	29,9±1,1 ***	33,1±1,3 ***	18,1±1,4
ШКФ за MDRD	89,9±9,8	90,6±11,2	91,8±10,1	84,5±10,2 ***	84,7±10,5 ***	90,7±11,6
ШКФ за Кокрофтом-Голтом	121,9±2,1	123,6±6,7	146,4±7,8 ***	149,6±10,9 ***	153,2±9,1 ***	122,5±6,4
Креатинін, мкмоль/кг/доб	150,3±3,1	147,2±2,9	148,3±2,5 ***	147,4±8,1 ***	149,3±4,1 ***	152,3±2,2
Сечовина, ммоль/л	3,4±1,1	3,2±1,0	3,1±1,3	3,0±1,2	3,4±1,3	3,2±1,1

Примітка:

\* $p < 0,05$  різниця показників достовірна відносно контрольної групи;  
- при порівнянні між групами.

Для підтвердження зв'язку між вираженістю інсулінорезистентності, гіперінсулінемії, мікроальбумінурії і розвитком гестозу, нами проведено кореляційний аналіз і розрахована рангова кореляція Спірмена. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між показником мікроальбумінурії (0,75) і виразністю інсулінорезистентності ( $p < 0,001$ ). Чим більше рівень інсулінорезистентності, тим вищим є рівень мікроальбумінурії. Крім цього, кореляційний аналіз підтвердив існування прямого зв'язку між частотою розвитку пізнього гестозу і рівнем мікроальбумінурії (0,55), ( $p < 0,001$ ) і зворотного зв'язку між рівнем мікроальбумінурії (-0,41) і масою новонароджених ( $p < 0,001$ ). Чим вищою є мікроальбумінурія, тим більша частота розвитку пізнього гестозу (пряма кореляція) і нижча маса тіла при народженні (зворотна кореляція).

Вивчення концентрації компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) проводилось для уточнення її ролі в розвитку гіпертензивних ускладнень вагітності у жінок із ожирінням і метаболічним синдромом

Проведене нами дослідження показало, що в нормі для вагітних характерним є збільшення концентрації всіх складових ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. При фізіологічному перебігу вагітності відмічається поступове збільшення концентрації альдостерону із 296,34±45,6 пг/мл у I триместрі до 972,11±59,6 пг/мл у III триместрі. Продукція ангіотензину I підвищується у II триместрі вагітності, в подальшому залишаючись стабільною, і має незначні коливання у межах нормативних значень.

Для пацієнток із ожирінням різного ступеня виразності характерним є зменшення продукції альдостерону порівняно з показниками жінок контрольної групи ( $p < 0,05$ ). По мірі прогресування вагітності у жінок із ожирінням і метаболічним синдромом, концентрація альдостерону в плазмі крові зростає, але є достовірно нижчою, ніж у групі вагітних із нормальною і надлишковою масою тіла ( $p < 0,05$ ).

Концентрація реніну в плазмі у жінок контрольної групи і пацієток із надлишковою масою тіла до III триместру вагітності збільшується майже у 2 рази - із  $1,65 \pm 0,24$  до  $3,09 \pm 0,8$  нг/мл/год. При порівнянні між групами в I і II триместрах нами не виявлено достовірної різниці ( $p > 0,05$ ) в концентрації реніну в плазмі крові. Однак у III триместрі виявлено значне зниження рівня реніну, концентрація якого у жінок із ожирінням 2-3 ступеня і з метаболічним синдромом знижувалась до  $1,62 \pm 2,09$  і  $1,71 \pm 2,01$  нг/мл/год., що майже у 1,9 рази нижче його продукції у вагітних контрольної групи. Концентрація у плазмі ангіотензину 1 по мірі зростання терміну вагітності поступово зростала у всіх жінок незалежно від маси тіла, однак при ожирінні 3 ступеня і МС у II і III триместрах рівень його майже в 3 рази перевищив фізіологічні показники ( $p < 0,05$ ).

Проводячи оцінку змін продукції компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у вагітних при розвитку пізнього гестозу, встановлено, що на тлі пізнього гестозу зберігаються загальні тенденції, що виявлені в групах спостереження, однак із більшим ступенем виразності. Так, достовірні зміни були відмічені у жінок із ожирінням 2-3 ступеня і з МС, та характеризувались зниженням продукції реніну до  $1,87 \pm 1,25$ ;  $1,62 \pm 2,09$  і  $1,71 \pm 2,19$  нг/мл/год., альдостерону до  $756,25 \pm 31,2$ ;  $528,32 \pm 27,3$  і  $502,12 \pm 31,9$  пг/мл, починаючи із 20-24 тижнів вагітності на тлі суттєвого підвищення концентрації ангіотензину 1 до  $6,01 \pm 2,51$ ;  $9,18 \pm 2,62$  і  $10,31 \pm 2,34$ , відповідно до груп спостереження ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, у III триместрі вагітності, на тлі розвитку або прогресування пізнього гестозу продукція реніну і альдостерону у вагітних із ожирінням 3 ступеня і метаболічного синдрому зменшувалась майже у 2 рази порівняно із показниками пацієток контрольної групи, а концентрація ангіотензину 1 зростала майже у 4 рази ( $p < 0,05$ ). Отримані результати дозволяють припустити розвиток дисфункції у ренін-ангіотензин-альдостероновій системі вагітних із ожирінням і метаболічним синдромом, що поглиблюється при розвитку пізнього гестозу.

#### Висновки

У 50 % вагітних і породіль на тлі ожиріння 2-3 ступеня і метаболічним синдромом формується клубочкова гіперфільтрація нирок із розвитком мікроальбумінурії у післяпологовому періоді свідчить про підвищений ризик розвитку у жінок із метаболічним синдромом і ожирінням хронічної хвороби нирок і є показанням для їх поглибленого обстеження.

Мікроальбумінурія є раннім маркером ендотеліальної дисфункції і прогностичним критерієм розвитку пізнього гестозу.

У вагітних із ожирінням 2-3 ступеня і метаболічним синдромом продукція альдостерону знижена у 1,5 рази, реніну - в 1,9 разів, а концентрація ангіотензину 1 збільшена у 3 рази, що свідчить про розвиток ренін-ангіотензин-альдостеронової дисфункції.

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.

#### Перелік літератури:

1. Marshall N.E., Spong C.Y. Obesity, pregnancy complications and birth outcomes. *Semin Reprod Med.* 2012 Dec; 30(6):465-71.

2. Khan R. Morbid obesity in pregnancy: a review. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012 Dec; 24(6):382-6.

3. O'Reilly J.R., Reynolds R.M. The risk of maternal obesity to the long-term health of the offspring. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Jan; 78(1):9-16.

4. Buschur E., Kim C. Guidelines and interventions for obesity during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012 Oct; 119(1):6-10.

5. Udupa A.S., Nahar P.S., Shah S.H. et al. Study of comparative effects antioxidants on insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Diagn Res.* 2012 Nov; 6(9), 1469-73.

6. Gu P., Xu A/ Interplay between adipose tissue and blood vessels in obesity and vascular dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord.* 2013. [Epub ahead of print].

7. Chen G., Zhang L., Jin X. et al. Effects of Angiogenic Factors, Antagonists, and Podocyte Injury on Development of Proteinuria in Preeclampsia. *Reprod Sci.* 2012 Sep. [Epub ahead of print].

8. Singh R., Tandon I., Deo S., Natsu S.M. Does microalbuminuria at mid-pregnancy predict development of subsequent pre-eclampsia? *J Obstet Gynecol Res.* 2012 Aug 26. 10. 1447-56.

9. Yamamuro M, Yamamoto K., Kan H. Effects of a Fixed Combination of Losartan With Hydrochlorothiazide on Glucose Tolerance in Hypertensive Patients Uncontrolled with Angiotensin II Receptor Blockers Alone. *J Atheroscler Thromb.* 2012 Nov 16. [Epub ahead of print].

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

## ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб оцінки функції нирок у вагітних із різним ступенем ожиріння і метаболічним синдромом, що включає проведення дослідження крові, який **відрізняється** тим, що визначають концентрацію альдостерону і ангіотензину-1, розраховують швидкість клубочкової фільтрації, проводять тест на мікроальбумінурію, отримані результати порівнюють з контролем і при зміні показників оцінюють функцію нирок у вагітних із різним ступенем ожиріння і метаболічним синдромом.

---

Комп'ютерна верстка О. Рябко

---

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