



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012114539/14, 12.04.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
12.04.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 12.04.2012

(45) Опубликовано: 27.06.2013 Бюл. № 18

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **ИВАНОВА О.Ю. и др. Состояние вазорегулирующей функции эндотелия при физиологическом и осложненном течении беременности. Человек и его здоровье, 2010, №4, с.67-72. RU 2207798 C1, 10.07.2003. UA 53152 A, 15.01.2003. BY 14432 C1, 30.06.2011. БЛОШИНСКАЯ И.А. и др. Вазорегулирующая функция сосудистого эндотелия при физиологической беременности и при гестозе. Журнал акушерства и женских болезней, 2003, т.52, №1, с.26-32.**

Адрес для переписки:

305041, г.Курск, ул. К. Маркса, 3, КГМУ,
патентный отдел, З.Н. Куприяновой

(72) Автор(ы):

**Иванова Оксана Юрьевна (RU),
Пономарева Надежда Анатольевна (RU),
Иванова Татьяна Семеновна (RU),
Лебедев Александр Сергеевич (RU),
Великорепцкая Ольга Александровна (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования "Курский
государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения и
социального развития Российской
Федерации (RU)**

(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГЕСТОЗА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к акушерству. Для прогнозирования гестоза определяют функцию эндотелия на ранних сроках беременности. В первой половине беременности дважды на сроке 5-7 недель и 16-19 недель проводят оценку функциональной активности эндотелия по результатам манжеточной компрессионной пробы на плечевой артерии матери и вычисляют показатель потокозависимой дилатации (ППД) плечевой артерии после первого и второго исследования. После

второго исследования на сроке 17-19 недель определяют изменение функции эндотелия (ИФЭ). Если показатель ИФЭ снижается или увеличивается менее чем на 4% по отношению к исходным значениям первого исследования, прогнозируют развитие гестоза. Если показатель ИФЭ увеличивается на 4% и более процентов по сравнению с исходными значениями, прогнозируют неосложненную беременность без клинических проявлений гестоза. Способ повышает объективность и прогностическую ценность прогнозирования гестоза в первой половине беременности. 1 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION(21)(22) Application: **2012114539/14, 12.04.2012**(24) Effective date for property rights:
12.04.2012

Priority:

(22) Date of filing: **12.04.2012**(45) Date of publication: **27.06.2013 Bull. 18**

Mail address:

**305041, g.Kursk, ul. K. Marksa, 3, KGMU,
patentnyj otdel, Z.N. Kuprijanovoj**

(72) Inventor(s):

**Ivanova Oksana Jur'evna (RU),
Ponomareva Nadezhda Anatol'evna (RU),
Ivanova Tat'jana Semenovna (RU),
Lebedev Aleksandr Sergeevich (RU),
Velikoretskaja Ol'ga Aleksandrovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe bjudzhetnoe obrazovatel'noe
uchrezhdenie vysshego professional'nogo
obrazovanija "Kurskij gosudarstvennyj
meditsinskij universitet" Ministerstva
zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitija
Rossijskoj Federatsii (RU)****(54) METHOD OF PREDICTING GESTOSIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to field of medicine, namely to obstetrics. In order to predict gestosis function of endothelium at early terms of pregnancy is determined. In the first half of pregnancy assessment of functional activity of endothelium is performed twice at 5-7 week and 16-19 week terms by the results of cuff compression test on mother's brachial artery, and index of flow-dependent dilatation (FDD) of brachial artery is calculated after first and second test. After second

test at 17-19 week term change of endothelium function (CEF) is determined. If CEF decreases or grows by less than 4% with respect to initial values of first test, development of gestosis is predicted. If CEF parameter increases by 4% and more in comparison with initial values, uncomplicated pregnancy without clinical manifestations of gestosis is predicted.

EFFECT: method increases objectivity and prognostic value of gestosis prediction in the first half of pregnancy.

1 ex

Изобретение относится к медицине, а именно к акушерству, и может быть использовано для прогнозирования и ранней диагностики гестоза.

В настоящее время гестоз рассматривается как острый эндотелиоз артериальных сосудов материнского организма, который формируется при патологическом течении второй волны инвазии трофобласта (16-18 недель), в результате которого происходит неполная инвазия цитотрофобласта в спиральные артерии. Нарушение гестационной перестройки децидуального (5-7 недель гестации) и миометриального (16-18 недель) сегментов спиральных артерий обуславливает сохранение мышечной оболочки, эндотелия и эластичной мембраны, а главное узкого просвета артерий. Эти изменения приводят к гипоперфузии, ишемии плаценты и развитию плацентарной недостаточности. В результате снижения барьерной функции плаценты в маточный кровоток попадает большое количество различных субстанций плацентарного происхождения: фрагменты трофобласта, ростовые факторы, плацентарные гормоны, антиэндотелиальные антитела, нейроспецифические белки плода, провоспалительные цитокины. Данные факторы могут быть первопричиной острого эндотелиоза («чистый» гестоз) или усиливать существовавшую ранее дисфункцию эндотелия в материнском организме («сочетанный гестоз») при различных экстрагенитальных заболеваниях (артериальная гипертензия, вегетососудистая дистония, сахарный диабет, метаболический синдром, системные заболевания, нарушения свертывающей системы крови). Исходная эндотелиальная дисфункция на ранних сроках беременности может протекать бессимптомно, однако после завершения патологического течения 2 волны инвазии трофобласта (после 20 недель) быстро нарастает эндотелиоз материнских сосудов и, как правило, появляются клинические симптомы гестоза.

Известно много способов диагностики и прогнозирования гестоза. Для диагностики гестоза в настоящее время предложены тесты, относящиеся к физиологическим, морфологическим, иммунологическим и биохимическим методам исследования, которые, в большей степени, отражают тяжесть изменения гомеостаза при уже существующей патологии и не могут использоваться как прогностические критерии.

В работе А.Н.Стрижакова, О.Р.Баева, И.В.Игнатко «Прогнозирование развития гестоза и фетоплацентарной недостаточности» (Российский Вестник акушера-гинеколога. Т.1. №1. 2001. С.39-43) предложено прогнозировать гестоз по результатам доплерометрического исследования на сроке 20-21 неделя, когда наблюдается повышение индексов сосудистой резистентности в маточных сосудах и артерии пуповины. В представленной работе приведена оценка только локальных нарушений фетоплацентарного кровотока (после завершения 2 волны инвазии трофобласта) без учета изменений центральной гемодинамики матери и всей гемодинамической системы мать-плацента-плод. По этой причине предложенный метод может быть использован для прогнозирования плацентарной недостаточности и не может считаться объективным, патогенетически обоснованным методом прогнозирования гестоза.

Наиболее близким к заявляемому решению (прототипом) является способ оценки степени тяжести гестоза, описанный А.В.Орловым, И.И.Крукиер, Т.Н.Погореловой, Н.А.Друккер, Т.А.Афониной (патент №2309412). Авторы предлагают прогнозировать гестоз на сроке беременности 5 недель по уровню в сыворотке крови эндотелина-1 (ЭТ-1) и метаболитов оксида азота (NOx). При содержании NOx от 20,9 до 24,8 мкмоль/л, а ЭТ-1 от 0,7 до 3,9 пкг/мл делают вывод о развитии гестоза легкой степени, а при величине NOx от 24,8 до 49,6 мкмоль/л, а ЭТ-1 от 4,0 до 8,3 пкг/мл прогнозируют

гестоз средней тяжести.

Недостатком известного способа является то, что прогноз делают на ранних сроках гестации без учета патогенетических особенностей развития гестоза после окончания 2 волны инвазии трофобласта. Использование известного способа в практической работе позволяет на сроке 5 недель выделить группу беременных, имеющих исходную эндотелиальную дисфункцию, как правило, на фоне экстрагенитальной патологии. В небольшом проценте случаев у этих пациенток действительно может развиваться «сочетанный» гестоз после 16-18 недель беременности. С другой стороны, предложенный способ не позволяет на ранних сроках прогнозировать «чистый» гестоз без исходной эндотелиальной дисфункции, т.к. патогенетически обусловленное развитие эндотелиоза спиральных артерий запрограммировано на окончание второй волны инвазии трофобласта (16-18 нед.). По этой причине предлагаемый способ имеет низкую достоверность и прогностическую ценность.

Техническим результатом изобретения является повышение объективности и прогностической ценности способа прогнозирования гестоза в первой половине беременности.

Технический результат достигается тем, что заявляемый способ основывается на этио-патогенетических критериях изменения функции эндотелия сосудов в динамике первой половины беременности. Исходное состояние функции эндотелия определяют на сроке 5-8 недель, а затем повторно на сроке 17-19 недель (после завершения 2 волны инвазии трофобласта). По результатам двух исследований определяют характер гестационных изменений функции эндотелия в ответ на развитие и функционирование фетоплацентарного комплекса. Такой подход позволяет выявить все случаи «чистого» гестоза и дифференцированно подойти к диагностике «сочетанного» гестоза, развивающегося на фоне экстрагенитальной патологии и исходной эндотелиальной дисфункции матери.

Функция эндотелия определяется манжеточной пробой с реактивной гиперемией плечевой артерии матери (Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э. «Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях», Кардиология. - 2005. - №2. - С.59-62).

Данный метод исследования функции эндотелия подходит для широкого использования, т.к. он является легко доступным, не инвазивным, не требующим использования дополнительной аппаратуры, может проводиться многократно, позволяет быстро дать заключение сразу после завершения исследования и может быть проведен любым врачом ультразвуковой диагностики (без дополнительной специализации) во время ультразвукового скрининга беременных. Несмотря на кажущуюся простоту исследования, данный метод позволяет оценить индивидуальную для каждой беременной комплексную характеристику всех функций эндотелия: регуляцию тонуса сосудов и артериального давления, коррекцию коагуляционных свойств крови, диффузию воды, ионов, метаболитов и многое другое.

Способ осуществляется следующим образом. На сроке 5-7 недель гестации оценивают исходную функцию эндотелия матери. Степень выраженности эндотелийзависимой вазодилатации сосудов определяют по вазомоторной реакции плечевой артерии (ПА). Исследование осуществляют при помощи ультразвукового прибора «Аloka-SSD-1700» (Япония), снабженного линейным датчиком (частотой 7,5 МГц) и доплерометрическим блоком. В состоянии покоя измеряют диаметр сосуда (ДПА 1, мм). Затем проводят пробу с реактивной гиперемией. На верхнюю треть плеча накладывают манжетку, давление в которой нагнетают в среднем до 200 мм рт.ст., что приводит к блокированию кровотока в ПА. Компрессия сохраняется в

течение 3 мин, затем вызывают быструю декомпрессию и через 1 минуту повторно измеряют диаметр сосуда (ДПА 2, мм). По результатам двух измерений рассчитывают показатель потокозависимой дилатации исходный (ППДИ) плечевой артерии как

5 ПА в течение реактивной гиперемии к ее диаметру в покое. Эти изменения представляют в процентах по отношению к исходному диаметру, принятому за 100%.

$$\text{ППДИ} = \frac{\text{ДПА2} - \text{ДПА1}}{\text{ДПА1}} \times 100\%$$

10 где ППДИ - исходный показатель потокозависимой дилатации плечевой артерии, полученный при первом исследовании на сроке 5-7 недель,

ДПА2 - диаметр плечевой артерии после манжеточной пробы,

ДПА1 - диаметр плечевой артерии в покое (до пробы).

15 Нормальной эндотелийзависимой реакцией считали дилатацию ПА, при которой ППД увеличивался более чем на 15% от исходных значений, меньшую дилатацию или вазоконстрикцию сосуда считали патологической реакцией.

На сроке беременности 17-19 недель повторно проводят манжеточную пробу с реактивной гиперемией и рассчитывают показатель потокозависимой дилатации конечный (ППДК) плечевой артерии в процентах. По результатам двух проведенных

20 исследований на сроке беременности 5-7 недель (исходное) и 17-19 недель (конечное) определяют изменение функции эндотелия (ИФЭ), что является прогностическим критерием развития гестоза у обследованной пациентки.

$$\text{ИФЭ} = \text{ППДК} - \text{ППДИ},$$

25 - где ИФЭ - изменение функции эндотелия в динамике первой половины беременности с 5-7 до 17-19 недель,

ППДК - показатель потокозависимой дилатации конечный, полученный при втором исследовании на сроке гестации 17-19 недель,

30 ППДИ - показатель потокозависимой дилатации исходный, полученный при первом исследовании на сроке 5-7 недель.

В тех случаях, когда на сроке беременности 17-19 недель показатель ИФЭ снижается или увеличивается менее чем на 4% по отношению к исходным значениям первого исследования на сроке 5-7 недель гестации, прогнозируют развитие гестоза. В

35 тех случаях, когда при втором исследовании (17-19 недель) показатель ИФЭ увеличивается на 4% и более процентов по сравнению с исходными значениями, прогнозируют беременность без клинических проявлений гестоза.

Примеры конкретного выполнения

40 Пример 1. Беременная И., 26 лет, находилась на лечении в Городском клиническом Перинатальном Центре по поводу угрожающего раннего выкидыша на сроке гестации 6 недель. Проведено общепринятое, ультразвуковое обследование, определен уровень ХГЧ. Подтверждена маточная беременность на сроке 6 недель. Проведено дополнительное исследование для оценки функции эндотелия на ранних сроках беременности. Диаметр плечевой артерии в покое был равен 3,5 мм, после проведения

45 манжеточной пробы диаметр ПА составил 4,2 мм. Показатель исходной потокозависимой дилатации (ППДИ) ПА соответствовал 20%. После проведения курса лечения основного заболевания пациентка была выписана домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение женской консультации.

50 Повторное исследование функции эндотелия провели в амбулаторных условиях на сроке 19 недель. В покое диаметр ПА был 3,6 мм, а после манжеточной пробы диаметр ПА увеличился до 4,5 мм. Показатель конечной потокозависимой дилатации (ППДК) ПА соответствовал 25%. Сравнение анализируемых показателей двух

проведенных исследований показал, что в динамике первой половины беременности показатель ИФЭ увеличился на 5% ($\text{ИФЭ}=\text{ППДК}-\text{ППДИ}=25-20=5\%$). В данном случае прогнозировали неосложненное течение беременности.

5 Второй и третий триместр пациентки И. протекал без патологических особенностей. Клинических и ультразвуковых симптомов гестоза и плацентарной недостаточности
 10 выявлено не было. Беременность закончилась рождением живого доношенного плода через естественные родовые пути, масса тела плода 3570 г., оценка по Апгар 8-9 баллов. Послеродовый период протекал без патологии, пациентка выписана домой с ребенком на 5 сутки.

Пример 2. Беременная К., 20 лет, находилась на лечении в Городском клиническом Перинатальном Центре по поводу угрожающего раннего выкидыша на сроке
 15 гестации 5 недель. Из анамнеза установлено, что в детстве перенесла пиелонефрит и ОРВИ с частыми обострениями. Проведено общепринятое, ультразвуковое и дополнительное исследование функции эндотелия на ранних сроках беременности. Диаметр плечевой артерии в покое был равен 3,5 мм, после проведения манжеточной
 20 пробы диаметр ПА составил 4,1 мм. Показатель потокозависимой дилатации исходный (ППДИ) ПА соответствовал 17,1%. После проведения курса лечения основного заболевания пациентка была выписана домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение женской консультации.

Повторное исследование функции эндотелия провели в амбулаторных условиях на
 25 сроке 18 недель. До пробы диаметр ПА был 3,4 мм, а после манжеточной пробы диаметр ПА увеличился до 3,9 мм. Показатель потокозависимой дилатации конечный (ППДК) ПА соответствовал 14,7%. Сравнение показателей ППД двух проведенных исследований показало, что в динамике первой половины беременности показатель
 30 ИФЭ уменьшился на 2,4% ($\text{ИФЭ}=\text{ППДК}-\text{ППДИ}=14,7\%-17,1\%=-2,4\%$). В данном случае было выявлено снижение функциональной активности эндотелия в динамике первой половины беременности, и это позволило прогнозировать у пациентки развитие гестоза.

На сроке беременности 32 недели появились клинические симптомы гестоза легкой
 35 степени тяжести, проводили стационарное лечение. На сроке беременности 36 недель пациентка повторно госпитализирована по поводу гестоза средней степени тяжести. В связи с неэффективностью лечения проведено досрочное оперативное
 40 родоразрешение. Родился недоношенный ребенок с массой тела 2370 г, длиной тела 44 см, с признаками гипотрофии и гипоксически-ишемическими повреждениями центральной нервной системы.

Таким образом, приведенный пример наглядно демонстрирует, что на фоне
 45 патологического течения второй волны инвазии трофобласта у пациентки формировалось нарушение функции фетоплацентарного комплекса и неадекватная перестройка гемодинамической системы матери, в том числе развитие эндотелиальной дисфункции. По сравнению с исходными значениями ППДИ при втором исследовании на сроке 19 недель ППДК уменьшился на 2,4%, что указывало на патологическое
 изменение функции эндотелия и позволило прогнозировать развитие гестоза.

Формула изобретения

50 Способ прогнозирования гестоза, включающий определение функции эндотелия на ранних сроках беременности, отличающийся тем, что в первой половине беременности дважды на сроке 5-7 недель и 16-19 недель проводят оценку функциональной активности эндотелия по результатам манжеточной компрессионной пробы на

плечевой артерии матери и вычисляют показатель потокозависимой дилатации (ППД) плечевой артерии после первого и второго исследований по формуле:

$$\text{ППД} = \frac{\text{ДПА2} - \text{ДПА1}}{\text{ДПА1}} \cdot 100\%$$

где ППД - показатель потокозависимой дилатации плечевой артерии,

ДПА2 - диаметр плечевой артерии после манжеточной пробы,

ДПА1 - диаметр плечевой артерии в покое до пробы,

после второго исследования на сроке 17-19 недель определяют изменение функции эндотелия (ИФЭ) по формуле:

$$\text{ИФЭ} = \frac{\text{ППДК} - \text{ППДИ}}{\text{ППДИ}}$$

где ИФЭ - изменение функции эндотелия в динамике первой половины беременности с 5-7 до 16-19 недель,

ППДК - показатель потокозависимой дилатации конечный, полученный при втором исследовании на сроке гестации 16-19 недель,

ППДИ - показатель потокозависимой дилатации исходный, полученный при первом исследовании на сроке 5-7 недель,

и если показатель ИФЭ снижается или увеличивается менее чем на 4% по отношению к исходным значениям первого исследования, прогнозируют развитие гестоза, а если показатель ИФЭ увеличивается на 4% и более процентов по сравнению и исходными значениями, прогнозируют неосложненную беременность без клинических проявлений гестоза.