РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) RU (11) 2 405 453 (13) C1

(51) МПК
A61B 10/00 (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2009125383/14, 02.07.2009**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
02.07.2009

(45) Опубликовано: **10.12.2010** Бюл. № **34**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2014601 C1, 15.06.1994. RU 2018261 C1, 30.08.1994. ГАЗИЕВА И.А. Цитокиновый контроль эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий при угрозе прерывания беременности в первом триместре. Материалы IV съезда акушеров-гинекологов в России. - М., 30 сентября 2008 г. ТЕТРУАШВИЛИ Н.К. Цитокины в диагностике ВУИ: Материалы 2-го Всероссийского** (см. прод.)

Адрес для переписки:
153045, г.Иваново, ул. Победы, 20, ФГУ "Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова", патентный отдел

(72) Автор(ы):
Сотникова Наталья Юрьевна (RU),
Борзова Надежда Юрьевна (RU),
Крошкина Наталья Владимировна (RU),
Таланова Ия Евгеньевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Федеральное государственное учреждение "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи" (RU)

RU 2405453 C1

(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД У БЕРЕМЕННЫХ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к акушерству, и может быть использовано для прогнозирования преждевременного излития околоплодных вод у беременных в сроке гестации 32-36 недель. Сущность изобретения состоит в том, что у беременных женщин в сроке гестации 32-36 недель в сыворотке крови определяют уровень IL-8 и при его значении, равном или менее 15,4 нг/мл, прогнозируют преждевременное излитие околоплодных вод. Способ прост в исполнении и позволяет с высокой точностью, чувствительностью и специфичностью прогнозировать развитие преждевременного излития околоплодных вод, что дает возможность выбрать правильную тактику ведения женщин с риском развития данной акушерской патологии, избежать осложнений родовой деятельности и перинатальной патологии. 1 табл.

(56) (продолжение):
форума "Мать и дитя". - М., 2000; с.18-22. COUSINS L.M. et al. Amni Sure Placental Alpha Microglobulin-1 Rapid Immunoassay versus Standard Diagnostic Methods for Detection of Rupture of Membranes", Am J Perinatol., 2005; 22: 317-320.

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 405 453** (13) **C1**

(51) Int. Cl.
A61B 10/00 (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2009125383/14, 02.07.2009**

(24) Effective date for property rights:
02.07.2009

(45) Date of publication: **10.12.2010 Bull. 34**

Mail address:
153045, g.Ivanovo, ul. Pobedy, 20, FGU "Ivanovskij NII materinstva i detstva im. V.N. Gorodkova", patentnyj otdel

(72) Inventor(s):
Sotnikova Natal'ja Jur'evna (RU),
Borzova Nadezhda Jur'evna (RU),
Kroshkina Natal'ja Vladimirovna (RU),
Talanova Ija Evgen'evna (RU)

(73) Proprietor(s):
Federal'noe gosudarstvennoe uchrezhdenie "Ivanovskij nauchno-issledovatel'skij institut materinstva i detstva imeni V.N. Gorodkova Federal'nogo agentstva po vysokotekhnologichnoj meditsinskoj pomoshchi" (RU)

(54) METHOD OF PREDICTING PRETERM EFFUSION OF AMNIOTIC FLUID IN PREGNANT WOMEN

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to obstetrics, and can be used for prediction of preterm effusion of amniotic fluid in pregnant women with gestation term 32-36 weeks. Essence of invention lies in the following: in blood serum of pregnant women with gestation term 32-36 weeks IL-8 level is determined, and if its value equals or is lower than 15.4 ng/ml, preterm effusion of amniotic fluid is predicted.

EFFECT: method is simple in implementation and allows to predict development of preterm effusion of amniotic fluid with high accuracy, sensitivity and specificity, which makes it possible to select correct tactics of monitoring women with risk of said obstetrics pathology development, to avoid complications of labour activity and perinatal pathology.

1 tbl, 4 ex

RU 2405453 C1

RU 2405453 C1

Изобретение относится к медицине, а именно к акушерству, и может быть использовано для прогнозирования преждевременного излития околоплодных вод у беременных в сроке гестации 32-36 недель.

Актуальность заявляемого способа определяется тем, что несвоевременное излитие околоплодных вод - это часто встречаемое осложнение беременности, в том числе наблюдается в 18-51% случаев преждевременных родов (Goldenberg R. et al. The Alabama preterm birth Prevention project // Obstet. Gynecol. - 1990. - Vol.75. - P.933-939; Carrol S. et al. Preterm Prelabour Amniorrhexis. - Brussels: The Partenon Publishining Group, 1995). Развитие этой патологии приводит к высокой частоте осложнений со стороны матери: аномалий родовой деятельности (слабость родовой деятельности, дискоординация родовой деятельности), гипо- и атонических кровотечений, травматизма мягких тканей родовых путей, инфекций; со стороны плода - инфекционных осложнений, неврологических нарушений (Сидельникова В.М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - С.207).

Прогнозирование несвоевременного излития околоплодных вод является важной проблемой, что позволит снизить частоту вышеперечисленных осложнений.

Известен способ прогнозирования несвоевременного излития околоплодных вод, включающий гистерографическую регистрацию сократительной активности матки, отличающийся тем, что проводят резистоцервикометрию, а гистерографию осуществляют до и после введения 0,09-1,1 МЕ окситоцина и при величине сопротивления шейки матки более 240 Ом и увеличении сократительной активности матки в области нижнего сегмента матки по отношению к дну более чем в 0,52 раза прогнозируют преждевременное излитие околоплодных вод (Патент №2018261. Способ прогнозирования преждевременного излития околоплодных вод / Громова А.М., Хасин А.З. // Изобретения. - 1994. - №16. - С.14).

Способ имеет недостатки:

- способ чрезвычайно трудоемок, так как требует применения нескольких методов инструментальной диагностики;
- не указан срок беременности при прогнозировании преждевременного излития околоплодных вод;
- проводимое исследование связано с проведением манипуляций в области влагалища и шейки матки, что может провоцировать несвоевременное излитие околоплодных вод;
- требуется введение раствора окситоцина, что может индуцировать повышение сократительной активности матки и провоцировать несвоевременное излитие околоплодных вод.

Известен способ прогнозирования преждевременного разрыва плодных оболочек путем исследования содержимого влагалища, отличающийся тем, что с целью повышения точности прогноза определяют активность нейроминидазы и при величине ее, равной 2,5 ммоль/л и выше, прогнозируют преждевременный разрыв плодных оболочек (Патент №2014601. Способ прогнозирования преждевременного разрыва плодных оболочек. / Погорелова Т.Н., Друккер Н.А., Орлов В.И., Крукнер И.И. // Изобретения. - 1994. - №11. - С.132).

Данный способ был выбран нами в качестве прототипа. Однако он имеет ряд недостатков:

- метод забора влагалищного содержимого нестандартизирован;
- требуется влагалищный доступ, что может провоцировать несвоевременное излитие околоплодных вод;

- не указано в какие сроки гестации необходимо осуществлять забор содержимого влагалища и с каких сроков беременности прогнозируется преждевременное излитие околоплодных вод;

- во влагалищном секрете может присутствовать патогенная или условно-патогенная микрофлора, которая может повлиять на результаты способа прогнозирования.

Заявляемый технический результат достигается тем, что у беременных женщин в сроке гестации 32-36 недель определяют уровень IL-8 в сыворотке крови и при его значении, равном или менее 15,4 нг/мл, прогнозируют преждевременное излитие околоплодных вод с точностью 86%, чувствительностью 90% и специфичностью 81%.

Новизна заявляемого способа заключается в том, что впервые предлагается прогнозировать преждевременное излитие околоплодных вод по определению содержания IL-8 в периферической венозной крови у беременных женщин в сроке гестации 32-36 недель.

В работе Шаврина А.П. с соавт. было показано, что при развитии и прогрессировании атеросклероза происходило повышение в периферической крови уровня IL-8, что может служить маркером развивающегося атеросклеротического процесса (Шаврин А.П., Гоновская Б.В., Хаваев Я.Б. Показатели воспалительного процесса на разных стадиях развития атеросклероза сосудов. // Медицинская иммунология. - 2007. - Т.9, №2-3. - С.334-335).

Большое число работ посвящено изучению роли цитокинов, осуществляются попытки использовать показатели содержания цитокинов в околоплодных водах в качестве прогностических маркеров преждевременного излития околоплодных вод. Holsi R.M. et al. считают, что увеличение содержания IL-8 в амниотической жидкости свидетельствует о возможном преждевременном разрыве околоплодных оболочек (Holsi R.M., Mattshy-Baltzer I., Wennerholm U. Interleukin-6 and Interleukin-8 in cervical fluid of Swedish women in preterm labor relationship to microbial invasion of amniotic fluid, intraamniotic inflammation, and preterm delivery. // Acta Obstetr.Gynecol.Scand. - 2005. - Vol 84, №6. - P.516). Тем не менее, многие аспекты этой проблемы требуют уточнения.

IL-8 является представителем семейства хемокинов - малых полипептидов. Он стимулирует хемотаксис нейтрофилов, изменение формы клетки, полимеризацию актина и дегрануляцию, увеличивает продукцию активных форм кислорода в ответ на различные индукторы (Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. - М.: Издательство РАМН, 2003. - 400 с.). В работе Juan A. Garsia-Velasco et al. (1999) показано, что содержание IL-8 в шейке матки у беременных в 6 раз выше, чем у небеременных женщин, в 11 раз выше у пациенток, которые были родоразрешены через естественные родовые пути. Это свидетельствует об участии IL-8 в перемоделировании соединительной ткани шейки матки перед родами. IL-8 вызывает миграцию нейтрофилов к шейке матки и стимулирует их к продукции коллагеназы нейтрофилов (MMP-8), что может также разрушать матрикс шейки матки (Juan A. Garsia-Velasco, M.D. and Aydin Arici, M.D.Chemokines and human reproduction. // Fertility and sterility. - 1999. - Vol.71, №6. - P.989-990).

Уменьшение содержания IL-8 в периферической крови у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод, вероятно, отражает переключение выработки IL-8 с системного уровня на локальный уровень, что приводит к процессу, запускающему данную патологию.

Способ осуществляется следующим образом.

1. Производят забор крови из локтевой вены в стерильную пробирку в объеме 1 мл. После образования сгустка кровь центрифугируют со скоростью 1500 оборотов в минуту в течение 10 минут и отбирают для постановки реакции 100 мкл сыворотки.

2. В сыворотке определяют концентрацию IL-8 (нг/мл) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих тест-систем ("Bender Medsystems", Австрия; ООО "Цитокин", Россия) в соответствии с рекомендациями фирмы-разработчика тест-систем. Учет результатов проводят на фотометре с использованием длины волны измерений, указанной фирмой-разработчиком.

Отличительными признаками заявленного способа являются:

- предложен новый прогностический показатель уровня IL-8 в сыворотке крови, при значении которого, равном или менее 15,4 нг/мл, у беременных женщин в сроке гестации 32-36 недель прогнозируют преждевременное излитие околоплодных вод.

Сущность заявляемого способа поясняется следующими примерами.

Пример 1. Пациентка З., 18 лет, беременность первая, желанная, в зарегистрированном браке. В анамнезе аппендэктомия, лапароскопическое удаление кисты правого яичника. В сроке 19 недель перенесла гестационный пиелонефрит, лечение в условиях стационара по месту жительства, проводилась антибактериальная терапия. При выписке симптомы пиелонефрита были купированы.

В 32 недели беременности госпитализирована в ОПБ ПИИ МиД с жалобами на отеки нижних конечностей. При наружном осмотре: матка безболезненная при пальпации, в нормальном тонусе. Положение плода продольное, головное. Сердцебиение плода ясное, ритмичное до 142 ударов в 1 минуту. Отеки голеней.

Диагноз: Беременность 32 недели. Головное предлежание плода. Водянка 1 ст. Гестационный пиелонефрит, ремиссия.

Было проведено обследование по заявленному способу: содержание IL-8 составило 15,4 нг/мл, что равно заявляемому уровню. (=15,4 нг/мл).

Заключение: прогнозируется преждевременное излитие околоплодных вод.

Проводилось лечение водянки, с эффектом. На момент выписки отеки нижних конечностей отсутствовали.

В сроке 34 недели поступила в НИИ МиД с жалобами на излитие околоплодных вод в течение последних суток. Диагноз: Беременность 34 недели. Головное предлежание плода. Дородовое излитие околоплодных вод. Длительный безводный промежуток.

Через 2 часа после поступления развилась самостоятельная родовая деятельность. Роды осложнились дискоординацией родовой деятельности, проводилась эпидуральная анестезия. Родился живой недоношенный мальчик, массой 2300 г., ростом 46 см, оценкой по шкале Апгар 7-8 баллов, по шкале Доунс - 1 балл. Продолжительность родов составила 9 часов 30 минут, безводный промежуток составил 35 часов 40 минут.

Ребенок проходил долечивание после выписки из родильного дома в условиях 5 детской больницы г. Иваново.

Прогноз преждевременного излития околоплодных вод подтвердился.

Пример 2. Пациентка А., 18 лет, беременность первая, желанная.

В анамнезе: хронический пиелонефрит, диффузное увеличение щитовидной железы 1 степени. Течение беременности осложнилось угрозой прерывания в сроке 18-19 недель, по поводу чего проводилось стационарное лечение в НИИ МиД. Предъявляла жалобы на повышение тонуса матки. Проводилась сохраняющая терапия с эффектом.

В сроке 34 недели вновь госпитализирована в отделение патологии беременных с

угрозой преждевременных родов. Предъявляла жалобы на повышение тонуса матки. По данным УЗИ: фетометрия соответствует сроку беременности, гипертонус нижнего сегмента.

Было проведено обследование по заявленному способу: содержание IL-8 составило 3,64 нг/мл, что меньше заявляемого уровня (<15,4 нг/мл).

Заключение: прогнозируется преждевременное излитие околоплодных вод.

Проводилась сохраняющая терапия с эффектом. На момент выписки симптомы угрозы прерывания беременности отсутствовали.

В 36 недель поступила в родовый блок НИИ МиД с жалобами на излитие околоплодных. Диагноз: Беременность 36 недель. Головное предлежание плода. Дородовое излитие околоплодных вод. Хронический пиелонефрит вне обострения.

При наружном исследовании: матка при пальпации в нормальном тонусе, безболезненна при пальпации. Родовой деятельности нет. Положение плода продольное, предлежание головное. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, до 142 в 1 минуту.

При влагалищном исследовании: наружные половые органы развиты правильно, влагалище узкое. Шейка матки укорочена до 1,5 см, размягчена. Цервикальный канал проходим для 1 исследующего пальца, складка перехода слабо выражена. Плодного пузыря нет. Предлежит головка плода, прижата к входу в малый таз. Контуры таза не изменены. Выделения - светлые околоплодные воды.

Учитывая дородовое излитие околоплодных вод, отсутствие самостоятельной родовой деятельности в течение 4 часов решено провести родовозбуждение. Через 30 минут развилась родовая деятельность. Роды осложнились дискоординацией родовой деятельности, проводился лечебно-акушерский наркоз.

Родилась живая недоношенная девочка массой 2500 г., ростом 46 см, оценкой по шкале Апгар 7-8 баллов, по шкале Доунс - 2 балла. Продолжительность родов 11 часов 30 минут, безводный промежуток составил 15 часов 30 минут. Из родильного дома новорожденный был переведен на второй этап выхаживания недоношенных детей.

Прогноз преждевременного излития околоплодных вод подтвердился.

Пример 3. Пациентка Н., 24 лет. Беременность вторая, желанная. В анамнезе 1 медицинский аборт, без осложнений, миопия слабой степени. Течение беременности осложнилось водянкой 1 степени с 27 недель беременности, проводилось амбулаторное лечение с положительным эффектом. В сроке 33 недели поступила в ОПБ НИИ МиД с угрозой преждевременных родов. Предъявляла жалобы на повышение тонуса матки. По данным УЗИ: фетометрия соответствует сроку гестации, гипертонус по передней стенке.

Было проведено обследование по заявленному способу: содержание IL-8 составило 385 нг/мл, что выше заявляемого уровня (>15,4 нг/мл).

Заключение: Прогнозируется течение беременности без преждевременного излития околоплодных вод.

Проводилась сохраняющая терапия, с эффектом. При выписке симптомов угрозы прерывания не было.

В сроке 39-40 недель поступила в НИИ МиД с диагнозом: Беременность 39-40 недель. Головное предлежание плода. 1 период родов. Миопия слабой степени. При влагалищном исследовании: наружные половые органы развиты правильно. Влагалище узкое. Шейка матки сглажена, края тонкие, раскрытие маточного зева 7 см. Плодный пузырь цел, головка плода прижата ко входу в малый таз. Контуры таза

не изменены. Выделения слизистые.

Беременность закончилась первыми своевременными родами в головном предлежании. Родилась живая доношенная девочка, массой 3350 г., ростом 51 см, оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов.

Продолжительность родов 10 часов 30 минут, безводный промежуток составил 2 часа 30 минут.

Прогноз по заявляемому способу подтвердился.

Пример 4. Пациентка К., 21 года. Беременность вторая, желанная, в гражданском браке. Первая закончилась медицинским абортом без осложнений. В анамнезе: хронический тонзиллит, анемия 1 степени. Течение беременности осложнилось угрозой прерывания беременности в сроке 36 недель, проходила стационарное лечение в ОПБ НИИ МиД. При поступлении предъявляла жалобы на тянущие боли внизу живота, проводилась сохраняющая терапия.

Было проведено обследование по заявленному способу: содержание IL-8 составило 8,2 нг/мл, что выше заявляемого уровня (<15,4 нг/мл).

Заключение: прогнозируется преждевременное излитие околоплодных вод.

Беременность завершилась первыми преждевременными родами в сроке 37 недель в головном предлежании плода. Роды осложнились дородовым излитием околоплодных вод, производилась перинеотомия, перинеорафия. Родилась живая недоношенная девочка массой 2950 г., ростом 46 см, оценкой по шкале Апгар 7-8 баллов.

Прогноз по заявляемому способу подтвердился.

Результаты исследований сведены в таблицу 1.

Таблица 1.

Показатель	Количество обследованных
Всего женщин	50
Истинно положительный результат	26
Ложно положительный результат	4
Истинно отрицательный результат	17
Ложноотрицательный результат	3
Итого: точность заявляемого способа - 86% чувствительность заявляемого способа - 90% специфичность заявляемого способа - 81%.	

Преимущества заявляемого способа.

1. Высокая точность - 86%, чувствительность - 90% и специфичность - 81%.

2. Хорошая воспроизводимость метода.

3. Простота и доступность выполнения методики.

4. Длительность проведения методики определения уровня IL-8 не превышает 2-х часов.

5. Простота в интерпретации результатов обследования.

6. Способ позволяет в определенные сроки гестации (32-36 недель) прогнозировать преждевременное излитие околоплодных вод, что дает возможность профилактировать данное осложнение беременности и предотвратить возникновение как осложнений родовой деятельности, так и перинатальной патологии.

Формула изобретения

Способ прогнозирования преждевременного излития околоплодных вод у беременных путем исследования биологического материала, отличающийся тем, что у женщин в сроке гестации 32-36 недель в сыворотке крови определяют уровень IL-8 и при его значении, равном или менее 15,4 нг/мл, прогнозируют преждевременное

излитие околоплодных вод.