

(19) **KG** (11) **458** (13) **C1**(51)⁷ **G01N 33/49**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО ПО НАУКЕ И
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к предварительному патенту Кыргызской Республики

(21) 990047.1

(22) 15.09.1999

(46) 03.05.2001, Бюл. №4

(71) Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии (KG)

(72) Керимова Н.Р. (KG)

(73) Керимова Н.Р. (KG)

(56) Предварительный патент KG №173, кл. G01N 33/49, 1997

(54) Способ диагностики функционального компенсаторного резерва метаболической адаптации беременной при ОПГ-гестозе

(57) Изобретение относится к медицине, в частности, к акушерству и предназначено для терапевтического курирования беременных с ОПГ-гестозом. Сущность способа заключается в анализе под поляризационным микроскопом процесса структурообразования в крови по образцам сыворотки крови в процессе их тепловой выдержки при $t^{\circ}\text{C} = 37$. Диагноз строится путём определения стартовой фазы сыворотки крови и измерения длительности 1-го этапа жизненного цикла процесса структурообразования. При длительности 1-го этапа - времени активного структурообразования до момента стабилизации процесса - 18-24 ч диагностируют достаточность функционального компенсаторного резерва метаболической адаптации, при стартовой жидкокристаллической фазе и длительности первого этапа в 72 часа диагностируют его недостаточность, а при стартовой твердокристаллической фазе и длительности первого этапа в 72 часа - его истощение. Способ впервые в акушерской практике даёт возможность прямой оценки функционального компенсаторного резерва метаболической адаптации беременной с ОПГ-гестозом на любом этапе гестации. Способ позволяет на 52.1 % повысить точность диагностики, что крайне важно для проведения адекватной терапии, определения целесообразности пролонгирования беременности и уточнения сроков родоразрешения. 2 табл., 3 пр.

Изобретение относится к медицине, в частности, к акушерству и предназначено для терапевтического курирования беременных с ОПГ-гестозом.

ОПГ-гестоз рассматривается как синдром полиорганной и полисистемной недостаточности при беременности и связан, прежде всего, с нарушением метаболической адаптации беременной (Татлок Р.К. Особенности метаболизма тромбоцитов у рожениц с массивной кровопотерей на фоне гестоза и возможные пути метаболической

коррекции. //Акушерство и гинекология. - М.: Медицина, 1992. - №3-7. - С. 21-25; Серов В.Н., Стрижаков А.Н. и др. Практическое акушерство: Руководство для врачей. - М.: Медицина, 1997. - С. - 106-151).

Пока в акушерстве нет методов, которые бы напрямую оценивали резерв метаболической адаптации при различных степенях тяжести гестоза, но именно от объективной оценки компенсаторного резерва метаболической адаптации зависят все этапы терапевтического курирования беременной: коррекция ОПГ-гестоза, длительность терапии, целесообразность и сроки пролонгирования беременности и определение сроков родоразрешения. На современном этапе все эти вопросы решаются с учетом тяжести состояния беременных, т.е. ориентируясь на диагноз степени тяжести ОПГ-гестоза на момент обследования. С учетом этих аргументов прототипом изобретенного способа является "способ диагностики гестоза" по предварительному патенту КР (№173, кл. G01N 33/49, 1997).

Способ по прототипу характеризуется анализом процесса структурообразования в крови по альтерации структур в крови в образцах сыворотки крови от исходной картины *ex tempore* до диагностически значимых показателей количества структур, их морфологии, общей площади агломератов, диаметра доменов и показателя преломления среды во время тепловой экспозиции при $t^{\circ}\text{C} = 37$ от 3 до 24 ч. Способ с достаточно высокой степенью точности оценивает физиологическое течение беременности и степень тяжести ОПГ-гестоза, то есть констатирует факт метаболических нарушений без оценки функционального компенсаторного запаса адаптации беременной.

Задача изобретения - повышение точности диагностики за счёт разработки объективного диагностического теста, способного на уровне организма дать оценку функционального компенсаторного резерва метаболической адаптации беременных с ОПГ-гестозом.

Задача реализуется путем анализа жизненного цикла структурообразования крови по образцам сыворотки крови, в частности, его 1-го этапа - времени активного структурообразования - с учетом стартовой фазы анализируемого образца. Для этого в образцах сыворотки крови определяют стартовую фазу, затем выдерживают образцы сыворотки крови в термостате при $t^{\circ}\text{C} = 37$ и в процессе тепловой выдержки измеряют длительность этапов жизненного цикла процесса структурообразования. При длительности 1-го этапа - времени активного структурообразования до момента стабилизации процесса - 18-24 ч диагностируют достаточность функционального компенсаторного резерва метаболической адаптации, при стартовой жидкокристаллической фазе и длительности 1-го этапа в 72 ч диагностируют его недостаточность, а при стартовой твердокристаллической фазе и длительности 1-го этапа в 72 ч - его истощение.

Сходными с прототипом признаками являются: изготовление образцов сыворотки крови из крови локтевой вены, относительная схожесть этапов анализа структурообразования - *ex tempore* и в процессе тепловой экспозиции при $t^{\circ}\text{C} = 37$ и сам объект анализа - процесс структурообразования. Но в прототипе анализируется количественная картина структур крови, их морфология, показатель преломления, а в изобретенном способе решение базируется на качественно ином признаке - на определении времени активности структур. В изобретенном способе используется анализ жизненного цикла процесса структурообразования и определяющие его признаки - время активности структур и стартовая фаза - конструктивные признаки, неизвестные в области изучения процесса структурообразования в крови не только при ОПГ-гестозе, но и вообще в медицине. Доказательство тому - отсутствие подобных сведений в патентно-информационном массиве большой разброс терминов для обозначения самого процесса структурообразования в работах из других областей медицины. В разных работах он обозначается по-разному: "процесс альтерации структур", "процесс релаксации структур", "гиперструктурирование", "гипоструктурирование" (Лисиенко В.М. Классификация синдромов структурной альтерации биологических жидкостей.// Сб. Науч. раб. - Екатеринбург, - 1992. - С. 23-

25). Эти термины относятся или к процессу в целом, или к его части, но не дают представления о жизненном цикле процесса структурообразования.

Автор в своем решении определил жизненный цикл процесса структурообразования, выделил его этапы, определил длительность каждого из них и оценил их диагностическую значимость при ОПГ-гестозе по результатам исследования контингента беременных с ОПГ-гестозом ($n = 176$).

Жизненный цикл структурообразования имеет 3 этапа, которые автор назвал по признаку активности структур: 1 этап - время активного структурообразования, 2 этап - время стабилизации (плато) процесса структурообразования, 3 этап - время релаксации структур. Жизненный цикл процесса структурообразования был проанализирован у 176 пациенток. Степень тяжести гестоза была диагностирована общепринятыми методами. Женщины были распределены на следующие группы: группа с легким течением гестоза $n = 64$; группа со среднетяжелым течением гестоза $n = 50$; группа с тяжелым течением гестоза $n = 62$. Дополнительно к этому контингенту обследована в качестве контроля группа женщин без ОПГ-гестоза ($n = 36$).

При ОПГ-гестозе длительность каждого из 3-х этапов представлена в таблице 1.

Диагностическую ценность имеет только 1 этап жизненного цикла процесса структурообразования, т.к. именно он показателен для оценки действенности метаболического резерва адаптации, основная функция которого - сдерживание патологической активации метаболизма и обеспечение его нормофункций. Его действенность реализуется ингибирующим эффектом по отношению к активности структур в крови. Структурообразование в крови по своей сути является феноменом патологическим, возникающим из-за метаболических нарушений в системе адаптации, и сдерживание его эволюции возможно лишь при наличии запаса компенсаторных адаптивных механизмов. С этих позиций ингибирование активности структур с остановкой их трансформаций является доказательством наличия и объема резерва метаболической адаптации при ОПГ-гестозе по признаку достаточности, недостаточности или истощения в зависимости от стартовой фазы в образцах, фиксируемой при их анализе *ex tempore*. Наиболее демонстративно достаточность, недостаточность или истощение функционального компенсаторного резерва метаболической адаптации подтверждаются анализом исходов беременности у наблюдаемого контингента. Общеизвестными осложнениями при исходах беременности, возникающими за счет снижения или срыва метаболической адаптации при ОПГ-гестозе, являются развитие преэклампсии, эклампсии (Серов В.Н. и др. Практическое акушерство. Руководство для врачей. - М.: Медицина, 1997. - С. 106-151).

С этих позиций были проанализированы исходы беременности у 176 беременных после коррекции ОПГ-гестоза. После лечения время первого этапа жизненного цикла структурообразования в пределах 24 ч отмечено у 110 (62.5 %) беременных с ОПГ-гестозом, т.е. в соответствии с изобретенным способом функциональный резерв метаболической адаптации был оценен у этих пациенток как достаточный. У 45 (25.6 %) женщин стартовая фаза сыворотки крови была жидкокристаллической, а время первого этапа жизненного цикла структурообразования было 72 ч, т.е. их функциональный резерв диагностирован недостаточным. У 21 женщины исходная фаза была твердокристаллической, а время активного структурообразования - первый этап жизненного цикла, находилось в пределах 72 ч. В соответствии с изобретенным способом объем функционального компенсаторного резерва метаболической адаптации диагностирован как истощенный. В нижеприведенной таблице 2 фигурируют данные об исходах беременности у всего наблюдаемого контингента с наличием или отсутствием осложнений, возникающих по мере истощения компенсаторного резерва метаболической адаптации.

Из представленной таблицы видно, что осложнения по мере истощения компенсаторного резерва метаболической адаптации нарастают в тесной корреляции ($r = 1.0$) с длительностью первого этапа жизненного цикла структурообразования с учетом

стартовой фазы сыворотки крови и её трансформации от жидкокристаллической в твердокристаллическую.

В группе, где в соответствии с изобретенным способом функциональный резерв метаболической адаптации считается достаточным (первый этап жизненного цикла структурообразования - 24 ч), осложнения в исходах беременности минимальны (2 на 110 беременных). В группе, где функциональный компенсаторный резерв диагностирован недостаточным (стартовая фаза жидкокристаллическая, первый этап - 72 ч) таких осложнений больше (6 на 45 беременных), а при диагнозе истощения компенсаторного резерва (стартовая фаза твердокристаллическая, первый этап - 72 ч) фиксируется больше всего осложнений (25 на 21 беременную) и даже есть один летальный исход. Проведенные исследования, представленные в таблице 2, подтверждают преимущества изобретенного способа в качестве прямого подхода к оценке компенсаторного функционального резерва метаболической адаптации беременной женщины с ОПГ-гестозом по сравнению с таковой на базе диагноза степени тяжести ОПГ-гестоза (известный способ). В соответствии с косвенной оценкой компенсаторного резерва по диагнозу тяжести ОПГ-гестоза (известный способ), он (резерв) считается достаточным при лёгком течении гестоза - 64/36.4 %, недостаточным - при среднетяжёлом течении - 50/28.4 %, и истощённым - при тяжёлом течении гестоза - 62/35.3 %.

Изобретенный способ путём прямой оценки резерва метаболической адаптации повышает точность диагностики на 52.1 % из сравнения данных: достаточным функциональный компенсаторный резерв метаболической адаптации изобретенным способом диагностирован у 110/62.5 % женщин с ОПГ-гестозом, недостаточным - у 45/25.6 %, истощённым - у 21/11.9 %. Это крайне важно для индивидуализации терапевтического курирования данного контингента беременных, при определении целесообразности пролонгирования беременности, коррекции тактики течения и уточнения сроков родоразрешения.

Способ осуществляется следующим образом. У беременных с ОПГ-гестозом, определенном общепринятыми подходами, при заборе крови из локтевой вены на стандартные анализы (RW, печеночные тесты) отделяют 5 мл крови, центрифугируют и отделяют сыворотку крови (СК). Предметное стекло покрывают лецитином для гомеотропного расположения молекул, наносят каплю на подготовленное предметное стекло и *ex tempore* определяют стартовую фазу СК. Жидкокристаллическая фаза характеризуется относительно однородным фоном при отсутствии твердокристаллических текстур в поле просмотра. Твердокристаллическая фаза характеризуется полиморфностью и обилием текстур, наличием твердокристаллических формаций в виде радиально-лучистых кристаллов и слоистых сферолитов, а также присутствием образований в виде дендритных форм. Затем образец сыворотки крови выдерживают в термостате при $t^{\circ}\text{C} = 37$ с анализом жизненного цикла процесса структурообразования в образце под поляризационным микроскопом через 24 и 72 ч. Диагноз ставится при стабилизации процесса структурообразования. При длительности времени активного структурообразования в пределах 24 ч функциональный резерв метаболической адаптации диагностируется достаточным, при сочетании стартовой жидкокристаллической фазы с длительностью первого этапа структурообразования в 72 ч функциональный резерв метаболической адаптации считается недостаточным. И если стартовая фаза сыворотки крови определяется как твердокристаллическая, а длительность 1^{го} этапа структурообразования до момента стабилизации процесса структурообразования - 72 ч функциональный компенсаторный резерв определяется истощённым.

Примеры конкретного выполнения

Примечание. В примерах 1-3 использованы следующие общепринятые в акушерстве сокращения:

АД - артериальное давление;

psАД - пульсовое артериальное давление;

ОРВИ - острая респираторная вирусная инфекция;

ОЖ - окружность живота;

ВДМ - высота дна матки;

Эр - эритроциты;

Нт - гематокрит;

Нб - гемоглобин;

п/зр. - поле зрения.

Пример 1.

Иллюстрирует достаточность функционального компенсаторного резерва метаболической адаптации при длительности 1 этапа процесса структурообразования 24 ч.

Беременная Э.А., 24 лет, кыргызка, замужем, домашняя хозяйка (№ амб. карты 443). Половая жизнь с 21 года. Брак зарегистрированный. Из анамнеза: росла и развивалась здоровым ребёнком, менструации с 14 лет по 3 - 4 дня, регулярные, безболезненные. Из перенесённых заболеваний: болезнь Боткина, грипп, ангина. Данная беременность вторая, первая - в 1995 г. закончилась самопроизвольным выкидышем в сроке 10 недель. Осложнилась данная беременность во второй половине повышением АД и появлением отёков на нижних конечностях. На учёте в женской консультации с 12-недельного срока.

Лабораторно-клиническое обследование: кожа и видимые слизистые бледноватой окраски. На нижних конечностях выраженные отёки. Живот увеличен за счёт беременности. ОЖ - 118, ВДМ - 36 ППМТ. В лёгких - дыхание везикулярное, хрипов нет, тоны сердца ясные, ритмичные 89 уд. в мин; АД 130/80 мм рт.ст., Ср. АД = 105 мм рт.ст. рсАД = 30 мм рт. ст. Печень и селезёнку из-за увеличенного за счёт беременности живота пропальпировать не удаётся. Симптом поколачивания по XII ребру отрицательный. Акушерский статус: положение плода продольное, предлежит головка, прижата к входу в малый таз. Сердцебиение плода ясное, ритмичное - 150 уд. в мин.

Лабораторное обследование: в крови: Эр. - $4.05 \cdot 10^{12}$, Нб - 112 г/л, Нт - 38; в моче: белок 0.017 мг/л, соли - оксалаты.

Диагноз: Беременность 38 недель. Гестоз легкой формы (нефропатия 1 ст.). Больная пролечена согласно общепринятым подходам (Серов В.Н., 1997) в течение 10-12 дней.

Анализ процесса структурообразования: Ex tempore - стартовая фаза СК - жидкокристаллическая. Время 1 этапа жизненного цикла структурообразования 24 ч. По результатам анализа функциональный компенсаторный резерв метаболической адаптации - достаточный.

Беременность закончилась физиологическими срочными родами ребенком женского пола, массой тела 3.5 кг, длиной 53 см, с оценкой по шкале Апгар 7-8 баллов.

Пример 2. Иллюстрирует недостаточность функционального резерва метаболической адаптации при стартовой жидкокристаллической фазе и длительности 1-го этапа процесса структурообразования в 72 ч.

Беременная А., 29 лет, кыргызка, рабочая. Замужем (№ амб. карты 502). Из анамнеза: Росла и развивалась нормальным ребенком. Из перенесенных заболеваний: ОРВИ, вирусный гепатит. Менструации с 14 лет, 3-4 дня, регулярные, безболезненные. Половая жизнь с 20 лет, брак 1 - зарегистрированный. Данная беременность 1-ая, вторая половина осложнилась появлением отеков на нижних конечностях и колебаниями АД. Находилась на учете в женской консультации по поводу данной беременности с 14 недель.

Клинико-лабораторные исследования: Кожа и видимые слизистые бледноватой окраски, на нижних конечностях и лице выраженные отеки. Живот овоидной формы за счет беременности. В легких - дыхание везикулярное, хрипов нет, тоны сердца ясные, ритмичные 94 уд. в мин. АД - 150/90 и 160/100 мм рт. ст. Ср. АД - 110 мм рт.ст. Печень и селезенку пропальпировать не удастся из-за увеличенного живота. Синдром поколачивания по XII ребру отрицательный. Акушерский статус: Положение плода продольное,

предлежит головка, прижата ко входу в малый таз. Сердцебиение плода ясное, ритмичное 156 уд. в мин.

Из лабораторных исследований: в крови: Эр. - $3.7 \cdot 10^{12}$, Нб - 93 г/л, Нт - 42; в моче: белок - 0.189 мг/л, цилиндры гиалиновые 1-2 в п/зр. Общий белок - 63.5 мг/л, мочевины - 6.68 мг/л, остаточный азот - 21.0 ммоль/л.

Диагноз: Беременность 37-38 недель. Гестоз среднетяжелой формы (нефропатия II ст.). Анемия II ст. Больная пролечена по общепринятой схеме в течение 12 дней.

Анализ процесса структурообразования: Ех tempore - фаза СК - жидкокристаллическая. Процесс структурообразования до момента плато - 72 ч, т.е. длительность 1-го этапа жизненного цикла структурообразования 72 ч, в соответствии с чем, функциональный компенсаторный резерв метаболической адаптации после лечения оценен как недостаточный.

Дальнейшее течение беременности: стабилизация гемодинамических и биохимических показателей в течение только 7 дней. Затем появились скачки АД и беременность закончили индуцированными родами ребенком женского пола, с массой тела 3.2 кг, длиной 52 см, оценкой по шкале Апгар 7-8 баллов.

Пример 3. Иллюстрирует истощение функционального резерва метаболической адаптации при стартовой твёрдокристаллической фазе и длительности 1-го этапа процесса структурообразования в 72 ч.

Беременная К., 33 года, русская, служащая (№ амб. карты 518). Из анамнеза: Росла и развивалась здоровым ребенком, но часто болела вирусными и простудными заболеваниями. В 1971 году перенесла тонзиллоэктомию, в 1983 г. - болезнь Боткина, с 1992 г. страдает гипертонической болезнью. Менструация с 14 лет, по 4-5 дней, регулярные, безболезненные. Половая жизнь с 18 лет, брак 2, зарегистрированный. Данная беременность - 3-я, 1-я - в 1981 году, осложнилась развитием тяжелого гестоза, 2-я - 1993 г., мини-аборт. Данная беременность осложнилась повышением АД и появлением генерализированных отеков с 28-недельного срока. На учете в женской консультации по поводу данной беременности с 8-недельного срока.

Клинико-лабораторные исследования: Кожа и видимые слизистые бледной окраски, на лице, нижних и верхних конечностях выраженные отеки. Живот овоидной формы за счет беременности. В легких - дыхание везикулярное, хрипов нет, тоны сердца ясные, имеется акцент 1 тона на верхушке. АД 170/100 и 175/110 мм рт.ст. Ср. АД - 128 мм рт.ст. Печень и селезенку пропальпировать не удастся из-за увеличенного живота. Синдром поколачивания по XII ребру отрицательный. Акушерский статус: Положение плода косое, головка в правом подреберье. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, 146 ударов в мин.

Из лабораторных исследований: в крови: Эр. - $3.5 \cdot 10^{12}$, Нб - 94 г/л, Нт - 44, в моче: белок - 3 мг/л, цилиндры гиалиновые - 1-2 в п. зр. Общий белок - 59.8 г/л, мочевины - 7.4 мг/л, остаточный азот - 22 ммоль/л, креатинин - 115 ммоль/л.

Диагноз: Беременность 35-36 недель. Длительно текущий гестоз тяжелой формы (нефропатия III ст.), анемия II ст., неустойчивое положение плода. Фетоплацентарная недостаточность. Больная пролечена согласно общепринятым подходам в течение 7 дней.

Анализ процесса структурообразования: Ех tempore - фаза СК - твёрдокристаллическая. Процесс структурообразования до момента плато - 72 ч, т.е. длительность 1-го этапа жизненного цикла структурообразования 72 ч, в соответствии с чем, функциональный компенсаторный резерв метаболической адаптации после лечения оценен как истощённый.

Дальнейшее течение беременности: гемодинамические (АД 160-165/90-100 мм.рт.ст.), биохимические и гемостазиологические показатели (ПДФФ на 50 % больше нормативных показателей) не стабилизированы. Беременность завершилась оперативными

родами по поводу развития эклампсии живой доношенной девочкой, с массой тела 2.6 кг, длиной 50 см, оценкой по шкале Апгар 6-7 баллов.

Способ прошел клиническую адаптацию на базе клинического родильного дома КНИИ акушерства и педиатрии с 01.12.1996 по 01.03.1998 гг. при терапевтическом курировании 212 беременных с ОПГ-гестозом. Апробация способа подтвердила необходимость его использования в качестве дополнительного теста при определении целесообразности пролонгирования беременности и индивидуализации терапевтического курирования беременных с ОПГ-гестозом. Способ доступен для практического акушерства и для его использования достаточно владеть методикой анализа процесса структурообразования под поляризационным микроскопом.

Таблица 1

Деятельность этапов жизненного цикла процесса структурообразования в зависимости от степени тяжести ОПГ-гестоза

Группа наблюдения	Длительность этапов жизненного цикла процесса структурообразования		
	1 этап - время активного структурообразования (ч)	2 этап - время стабилизации процесса (плато) (дни)	3 этап - время релаксации структур (дни)
Контроль-физиологическое течение беременности, n = 36	24	3	4
Легкий гестоз, n = 64	24	10-15	11-16
Среднетяжелый гестоз, n = 50	72	30-35	31-36
Тяжелый гестоз, n = 62	72	60-70, 100-110	61-71, 101-111

Осложнения при различном объеме функционального компенсаторного резерва метаболической адаптации у беременных с ОПГ-гестозом (n = 176)

Стартовая фаза сыворотки крови	Время активного структурообразования - 1-го этапа жизненного цикла (ч)	Диагностика функционального резерва адаптации по изобретенному способу	n пациенток с данным диагнозом резерва адаптации (n/%)	Осложнения исходов беременности в зависимости от резерва метаболической адаптации							
				преэклампсия	эклампсия	кровопотеря выше нормы	послеродовая энцефалопатия	преждевременная отслойка плаценты	постэкламптическая кома	летальный исход	всего осложнений у n пациенток
Жидкокристаллическая	24	Достаточный	110/110	-	-	2/1.8	-	-	-	-	2 у 2
Жидкокристаллическая	72	Недостаточный	45/62.5	2/4.4	-	2/4.4	-	2/4.4	-	-	6 у 6
Твердокристаллическая	72	Истощенный	21/11.9	6/28.5	5/23.8	5/23.8	4/19.0	3/14.3	2/9.5	1/4.8	25 у 18

Формула изобретения

Способ диагностики функционального компенсаторного резерва метаболической адаптации беременной при ОПГ-гестозе, заключающийся в динамическом анализе под поляризационным микроскопом структурообразования в крови в процессе их тепловой выдержки при $t = 37^{\circ}\text{C}$, отличающийся тем, что в образцах *ex tempore* определяют стартовую фазу сыворотки крови, затем в процессе тепловой выдержки (18-24 ч) диагностируют достаточность функционального компенсаторного резерва метаболической адаптации с длительностью этапа активности структур в 72 ч, и при жидкокристаллической исходной фазе - диагностируют его недостаточность, а при твёрдокристаллической - его истощение.

Составитель описания

Усубакунова З.К.

Ответственный за выпуск

Арипов С.К.

Кыргызпатент, 720021, г.Бишкек, ул. Московская, 62, тел. (312) 68 08 19, 68 16 41, факс (312) 68 17 03