



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61B 5/00 (2019.08); G01N 33/48 (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2019118020, 10.06.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
10.06.2019

Дата регистрации:
21.04.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 10.06.2019

(45) Опубликовано: 21.04.2020 Бюл. № 12

Адрес для переписки:

153045, г. Иваново, ул. Победы, 20, ФГБУ
"Ивановский НИИ материнства и детства им.
В.Н. Городкова", отдел патентования и
научной информации

(72) Автор(ы):

Иваненкова Юлия Андреевна (RU),
Малышкина Анна Ивановна (RU),
Матвеева Екатерина Александровна (RU),
Кузьменко Галина Николаевна (RU),
Харламова Наталья Валерьевна (RU),
Филькина Ольга Михайловна (RU),
Назаров Сергей Борисович (RU),
Чаша Татьяна Валентиновна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное
учреждение "Ивановский
научно-исследовательский институт
материнства и детства имени В.Н.
Городкова" Министерства здравоохранения
Российской Федерации (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: Тарасова И.В. и др. Способ
прогнозирования развития анемии у
новорожденных с перинатальными
гипоксическими поражениями ЦНС в
условиях микроэлементоза, Вопросы
практической педиатрии, 11(1), 2016, Москва,
с. 13-18. RU 2441239 C1, 27.01.2012. CN
103585515 A, 19.02.2014. Dani C. et al. The role
of blood transfusions and iron intake on
retinopathy of (см. прод.)

(54) Способ прогнозирования развития ранней анемии недоношенных

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к неонатологии, педиатрии и гематологии, и представляет собой способ прогнозирования развития ранней анемии недоношенных в первый месяц жизни у глубоконедоношенных детей, родившихся с массой тела менее 1500 г. Определяют вес и рост ребенка при рождении, гестационный возраст. Определяют содержание в периферической венозной крови на 3-5 день жизни инсулиноподобного фактора роста и белка-

3, связывающего инсулиноподобный фактор роста. Вычисляют прогностический индекс (D) по оригинальной расчетной формуле. При D больше 0 прогнозируют развитие ранней анемии недоношенных в первый месяц жизни, при D меньше 0 прогнозируют отсутствие ранней анемии недоношенных. Способ позволяет среди глубоконедоношенных новорожденных с массой тела менее 1500 г выделить группу риска по развитию в первый месяц жизни ранней анемии

недоношенных и своевременно проводить профилактические мероприятия, что улучшит

показатели здоровья и качества жизни этих детей.
1 табл., 2 пр.

(56) (продолжение):

prematurity, Early Hum Dev., 2001, 62(1), p. 57-63.

R U 2 7 1 9 6 5 7 C 1

R U 2 7 1 9 6 5 7 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61B 5/00 (2019.08); *G01N 33/48* (2019.08)(21)(22) Application: **2019118020, 10.06.2019**(24) Effective date for property rights:
10.06.2019Registration date:
21.04.2020

Priority:

(22) Date of filing: **10.06.2019**(45) Date of publication: **21.04.2020** Bull. № 12

Mail address:

153045, g. Ivanovo, ul. Pobedy, 20, FGBU
"Ivanovskij NII materinstva i detstva im. V.N.
Gorodkova", otdel patentovedeniya i nauchnoj
informatsii

(72) Inventor(s):

Ivanenkova Yuliya Andreevna (RU),
Malyshkina Anna Ivanovna (RU),
Matveeva Ekaterina Aleksandrovna (RU),
Kuzmenko Galina Nikolaevna (RU),
Kharlamova Natalya Valerevna (RU),
Filkina Olga Mikhajlovna (RU),
Nazarov Sergej Borisovich (RU),
Chasha Tatyana Valentinovna (RU)

(73) Proprietor(s):

federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe
uchrezhdenie "Ivanovskij
nauchno-issledovatel'skij institut materinstva i
detstva imeni V.N. Gorodkova" Ministerstva
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (RU)

(54) METHOD FOR PREDICTION OF EARLY ANAEMIA OF PREMATURE NEWBORNS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to neonatology, paediatrics and haematology, and represents a method for prediction of development of early anaemia of premature infants in the first month of life in deep-seated children born with body weight less than 1500 g. Weight and height of the child at birth and gestational age are determined. Content in peripheral venous blood on 3–5th day of life of the insulin-like growth factor and protein-3 binding the insulin-like growth factor is determined. Prognostic

index (D) is calculated by an original calculation formula. If D is more than 0, the development of early anaemia of premature infants in the first month of life is predicted; if D is less than 0, the absence of early anaemia of premature infants is predicted.

EFFECT: method enables distinguishing a risk group among premature newborns weighing less than 1500 g for development of the early anaemia of premature infants in the first month of life and performing timely preventive measures that improves health and quality of life of these children.

1 cl, 1 tbl, 2 ex

Изобретение относится к медицине, а именно к неонатологии, педиатрии и гематологии, и может быть использовано для прогнозирования развития ранней анемии недоношенных в первый месяц жизни у глубоконедоношенных детей, родившихся с массой тела менее 1500 г.

5 Ранняя анемия недоношенных развивается у 16,5-91,5% детей, родившихся с массой тела менее 1500 г. [Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. Анемия недоношенных детей: патогенез, диагностика, лечение, профилактика // Медицинский совет. - 2015. - №6. - С. 10-16, Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ранней анемии недоношенных детей. - М., 10 2014. - 19 с.]. Критерием диагностики ранней анемии недоношенных является снижение концентрации гемоглобина менее 110 г/л. Выделяют три степени тяжести ранней анемии недоношенных: легкая - содержание гемоглобина от 100 до 85 г/л; среднетяжелая - содержание гемоглобина 84-70 г/л, тяжелая содержание гемоглобина <70 г/л [Рюмина И., Зубков В. Маркелова М. Ранняя анемия у недоношенных новорожденных детей: профилактика и лечение // Врач. - 2012. - №1. - С. 61-64]. Развитие у ребенка данной патологии приводит к более тяжелому течению таких заболеваний как бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных, некротизирующий энтероколит, что приводит к снижению показателей физического и интеллектуального развития в более старшем возрасте и более низкому качеству жизни [Anemia, Apnea of Prematurity, and Blood 20 Transfusions / K. Zagol et al. // J. Pediatr. - 2012. - Vol. 161, №3. - P. 417-421]. Разработка способа прогнозирования развития ранней анемии недоношенных позволит своевременно проводить профилактические мероприятия и предотвратить формирование данной патологии в первый месяц жизни у детей, родившихся с массой тела менее 1500 г, что улучшит показатели их здоровья и качества жизни.

25 Известен способ прогнозирования анемии у детей 6 месяцев, перенесших гемолитическую болезнь новорожденных без операции заменного переливания крови путем определения веса новорожденного, количества тромбоцитов в периферической крови и среднего объема эритроцитов (MCV) в возрасте 12-14 суток жизни с последующим расчетом прогностического индекса D по формуле:

30 $D = A1 \times 0,00153 + A2 \times 0,00857 + A3 \times 0,04053 - 12,9658$, где A1 - вес новорожденного (в граммах), A2 - количество тромбоцитов в возрасте 12-14 суток жизни (в 10^9 /л), A3 - MCV (средний объем эритроцитов) в возрасте 12-14 суток жизни (в фл или мкм^3) [Патент №2441239 Российская Федерация. Способ прогнозирования анемии у детей 6 месяцев, перенесших гемолитическую болезнь новорожденных без операции заменного переливания крови / Касаткина Е.В., Якорнова Г.В. // Изобретения. Полезные модели. 35 - 2012. - №3]. При D меньше или равном 0 прогнозируют длительное течение анемии до 6 месяцев жизни, а при D больше 0 - отсутствие анемии к возрасту 6 месяцев.

Недостатки способа:

40 1. Способ позволяет прогнозировать развитие анемии только у детей, перенесших гемолитическую болезнь новорожденных, механизм развития которой связан с изоиммунологической несовместимостью крови матери и плода по эритроцитарным антигенам, и не позволяет прогнозировать раннюю анемию недоношенных, механизм которой связан с незавершением к моменту рождения ребенка онтогенеза системы кроветворения и неадекватно низкой продукцией эритропоэтина.

45 2. Способ не позволяет прогнозировать анемию в первый месяц жизни.

3. Способ предназначен для прогнозирования анемии только у доношенных детей.

Наиболее близким по техническому решению к заявляемому способу является способ прогнозирования развития ранней анемии у новорожденных с перинатальными

гипоксическими поражениями центральной нервной системы (ЦНС) в условиях микроэлементоза путем определения микроэлементов в сыворотке крови и моче новорожденных в первый день жизни, с учетом других анамнестических факторов (гестационный возраст, задержка внутриутробного развития, вес и рост ребенка при рождении и др.), затем для прогнозирования анемии на четырнадцатый день жизни новорожденных суммируют все показатели прогностических факторов до достижения прогнозирующего порога, который для 95% уровня надежности меньше или равен 13,0, а для 99,9% уровня надежности меньше или равен 30,0. Если сумма прогностических факторов имеет знак «плюс» - прогнозируют развитие анемии, а если знак «минус» - вероятность ее появления отрицается [Патент №94344 Украина. Способ прогнозирования развития ранней анемии у новорожденных с перинатальными гипоксическими поражениями центральной нервной системы (ЦНС) в условиях микроэлементоза / Тарасова И.В., Турова Л.О. // 2014. - Бюл. №21].

Недостатки способа:

1. Использование данного способа для прогнозирования ранней анемии у глубоконедоношенных детей с массой тела менее 1500 г невозможно в связи с тем, что для его осуществления необходим 1 мл сыворотки крови. При условии того, что форменные элементы крови составляют 60%, а сыворотка крови - 40%, то для осуществления данного способа необходимо 2,5 мл цельной крови. По мнению многих авторов потери крови при флеботомии являются основным фактором в развитии анемии недоношенных [Жетишев Р.А. Анемии новорожденных (клинико-лабораторные варианты, дифференцированная лечебная тактика): автореф. дис... д-ра мед. наук. - СПб., 2002. - 28 с., Widness J.A. Pathophysiology of anemia during the neonatal period, including anemia of prematurity // Neo Reviews. - 2008. - Vol. 9. - P. 31-35]. Заборы крови для лабораторных исследований за первую неделю жизни у новорожденного недоношенного ребенка приводят к потере около 40 мл крови. Относительно общего объема крови (80 мл/кг массы) это - очень большая цифра [Nex E., Cristensen N.S., Olesen S. Volume of blood removed for analytical purposes during hospitalization of low birth weight infants // Clinical chemistry. - 1981. - Vol. 27. - P. 759-761]. В связи с вышеизложенным данный способ не желателен для использования у глубоконедоношенных детей из-за большого объема забираемой крови.

2. Узкое применение способа только для детей с перинатальными гипоксическими поражениями центральной нервной системы.

3. Прогнозирование ранней анемии осуществляется к 14 суткам жизни.

4. Для осуществления способа необходимо определение большого количества показателей в крови и в моче, что определяет высокую стоимость необходимых реактивов и оборудования, а также большие временные затраты на выполнение исследований.

5. Для осуществления способа необходимо производить вычисление суммы прогностических коэффициентов большого количества факторов риска, что приводит к большим временным затратам.

6. Для осуществления способа необходим сбор мочи у новорожденного первого дня жизни, что бывает весьма затруднительным, так как до 2 дня жизни у недоношенных детей наблюдается преддиуретическая фаза водно-электролитного баланса, которая характеризуется низким диурезом (1 мл/кг/ч) [Морфофункциональные особенности органов мочевой системы у детей, родившихся недоношенными и маловесными / М.А. Даминова, А.И. Сафина, М.А. Сатрутдинов, Г.А. Хамзина // Вестник современной клинической медицины. - 2013. - Т. 6, Вып. 2. - С. 79-86].

7. Не указаны чувствительность и специфичность способа.

Указанные недостатки предлагается устранить в заявляемом способе.

Техническим решением заявляемого способа является упрощение способа и снижение ятрогенных воздействий при прогнозировании развития ранней анемии недоношенных в первый месяц жизни у глубоконедоношенных детей, родившихся с массой тела менее 1500 г. Технический результат достигается путем определения гестационного возраста новорожденного, измерения веса и роста при рождении, определения содержания в периферической венозной крови инсулиноподобного фактора роста и белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста, с последующим вычислением

прогностического индекса D по формуле:

$D = 12,93314 - A1 \times 0,00191 - A2 \times 0,11452 - A3 \times 0,02092 + A4 \times 0,086812 - A5 \times 9,57287$, где:

A1 - вес новорожденного, г;

A2 - рост новорожденного, см;

A3 - срок гестации в акушерских неделях;

A4 - содержание инсулиноподобного фактора роста - 1 (IGF-1) нг/мл;

A5 - содержание белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-3), мкг/мл,

$12,93314 - \text{CONSTANT}$

при D менее 0, судят об отсутствии ранней анемии недоношенных в первый месяц жизни, а при D более 0 прогнозируют развитие ранней анемии недоношенных в первый месяц жизни с точностью 90,8%.

Способ осуществляют следующим образом.

Сразу после рождения определяют вес ребенка в граммах путем взвешивания на электронных весах и рост ребенка в сантиметрах с помощью ростомера. Гестационный возраст учитывают в полных акушерских неделях. Содержание инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) и белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-3) определяют в венозной крови, взятой для планового биохимического исследования при обследовании новорожденного на 3-5-е сутки жизни в количестве 60 мкл. Кровь после образования сгустка центрифугируют при 300g (1500 об/мин) в течение 10 минут. Затем отбирают сыворотку в количестве:

- 25 мкл и разводят раствором для предварительной обработки (IGF-1 Pretreatment Solution (LGFA)) в количестве 250 мкл из набора реагентов фирмы Siemens для определения инсулиноподобного фактора роста (IGF-1)(USA),

- 10 мкл и разводят разводящей жидкостью (Sample Diluent) в количестве 1000 мкл из набора реагентов фирмы Siemens для определения белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-3) (USA).

Исследование выполняют методом твердофазного ферментативно усиленного хемилюминесцентного иммунометрического анализа на приборе IMMULITE 1000 той же фирмы согласно инструкции к прибору и инструкции к набору реагентов для определения инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) и белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-3). Исследование по определению белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-3) длится 30 минут, результат исследования предоставляют в единицах мкг/мл; по определению инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) - 60 мин, результат исследования предоставляют в единицах нг/мл.

На основании математической обработки полученных данных методом дискриминантного анализа определяют прогностический индекс D по формуле:

$D = 12,93314 - A1 \times 0,00191 - A2 \times 0,11452 - A3 \times 0,02092 + A4 \times 0,086812 - A5 \times 9,57287$, где:

A1 - вес новорожденного, г;

A2 - рост новорожденного, см;

A3 - срок гестации в акушерских неделях;

A4 - содержание инсулиноподобного фактора роста - 1 (IGF-1) нг/мл;

5 A5 - содержание белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-3), мкг/мл,

12,93314-CONSTANT

Если D меньше 0 - прогнозируют отсутствие ранней анемии недоношенных в первый месяц жизни у глубоконедоношенных детей, родившихся с массой тела менее 1500 г.

10 Если D больше 0 - прогнозируют развитие ранней анемии недоношенных в первый месяц жизни у глубоконедоношенных детей, родившихся с массой тела менее 1500 г.

Новизна способа:

Впервые предлагается прогнозировать развитие ранней анемии недоношенных в первый месяц жизни у глубоконедоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г по определению содержания в периферической венозной крови новорожденного в возрасте 3-5 дней содержания инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) и белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-3) с учетом гестационного возраста, веса и роста новорожденного при рождении.

Известно, что частота возникновения анемии недоношенных имеет обратную 20 зависимость от гестационного возраста, массы и длины тела при рождении [Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ранней анемии недоношенных детей. - М., 2014. - 19 с.].

Существует *in vitro* и *in vivo* доказательство наличия рецепторов IGF-1 как в предшественниках, так и в зрелых эритроцитах, что указывает на независимый 25 эритропоэтический эффект IGF-1 [Insulin and insulin-like growth factor I support the proliferation of erythroid progenitor cells in bone marrow through the sharing of receptors / S. Miyagawa et al. // Br. J. Haematol. - 2000. - Vol. 109. - P. 555-562]. IGF-1, участвует в регуляции гемопоэза посредством его специфического связывания с этими рецепторами [Aron D.C. Insulin-like growth factor I and erythropoiesis // Biofactors. - 1992. - Vol. 3. - P. 211- 30 216; Shimon I., Shpilberg O. The insulin-like growth factor system in regulation of normal and malignant hematopoiesis // Leuk Res. - 1995. - Vol. 19. - P. 233-240]. В частности, IGF-1 непосредственно стимулирует пролиферацию и дифференцировку поздней стадии примитивных/ или ранних эритроидных клеток-предшественников *in vitro* [Claustres M., Chatelain P., Sultan C. Insulin-like growth factor I stimulates human erythroid colony formation 35 *in vitro* // J Clin Endocrinol Metab. - 1987. - Vol. 65. - P. 78-82; Merchav S., Tatarsky I., Hochberg Z. Enhancement of erythropoiesis *in vitro* by human growth hormone is mediated by insulin-like growth factor I // Br. J. Haematol. - 1988. - Vol. 70. - P. 267-271; Correa P.N., Eskinazi D., Axelrad A.A. Circulating erythroid progenitors in polycythemia vera are hypersensitive to insulin-like growth factor-I *in vitro*: studies in an improved serum-free medium // Blood. - 1994. - Vol. 40 83. - P. 99-112].

Известно, что уровень белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-3) снижается при нарушении питания, при гипотиреозе, при сахарном диабете и нарушении функции печени, и повышается при хронической почечной недостаточности [Growth hormone-binding proteins and insulin-like growth factor-binding proteins in protein- 45 energy malnutrition, before and after nutritional rehabilitation / G. Zamboni et al. // Pediatr Res. - 1996. - Vol. 39, №3. - P. 410-414; Thyroid hormone modulates insulin-like growth factor-I(IGF-I) and IGF-binding protein-3, without mediation by growth hormone, in patients with autoimmune thyroid diseases / T. Inukai et al. // Horm Metab Res. - 1999. - Vol. 31, №10. - P. 576-579; Kim

- M.S., Lee D.Y. Serum insulin-like growth factor-binding protein-3 level correlated with glycemic control and lipid profiles in children and adolescents with type 1 diabetes // *J. Pediatr Endocrinol Metab.* - 2014. - Vol. 27, №9-10. - P. 857-861; Adamek A., Kasprzak A. Insulin-Like Growth Factor (IGF) System in Liver Diseases // *Int. J. Mol. Sci.* - 2018. - Vol. 19, №5. - P. 1308;
- 5 Characterization of insulin-like growth factor binding protein-3 in chronic renal failure serum / D.R. Powell et al. // *Pediatr Res.* - 1993. - Vol. 33, №2. - P. 136-143]. Низкий уровень сывороточного IGFBP-3 у недоношенных детей связан с повышенным риском развития тяжелых форм ретинопатии недоношенных [Insulin-like growth factor binding protein-3 in premature newborns with retinopathy of prematurity Indian / M.M. Garebbagi, A. Peyrififar, K.
- 10 Sadeghi, H. Mostafidi // *J. Ophthalmol.* - 2012. - Vol. 60, №6. - P. 527-530]. Применение IGFBP-3 для прогнозирования ранней анемии недоношенных из доступных литературных источников не выявлено. Инсулиноподобные белки, связывающие фактор роста (IGFBP), модулируют биологические действия инсулиноподобного фактора роста такие как
- 15 клеточная пролиферация, дифференцировка, увеличение метаболической активности и выживаемость клеток [Firth S.M., Baxter R.C. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins // *Endocr. Rev.* - 2002. - Vol. 23, №6. - P. 824-854]. Белок связывающий инсулиноподобный фактор роста - 3 (IGFBP-3), наиболее распространенный среди всех видов IGFBP в сыворотке крови [Firth S.M., Baxter R.C. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins // *Endocr. Rev.* - 2002. - Vol. 23, №6. - P. 824-854; Hwa V., Oh
- 20 Y., Rosenfeld R.G. The insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP) superfamily // *Endocr. Rev.* - 1999. - Vol. 20. - P. 761-787]. Классические основные функции IGFBP-3: транспортировка инсулиноподобного фактора роста, защита его от быстрого разрушения, а также модулирование инсулиноподобного фактора роста и обеспечение его связи с рецепторами к инсулиноподобному фактору роста на клеточной поверхности
- 25 [Rajaram S., Baylink D.J., Mohan S. Insulin-like growth factor-binding proteins in serum and other biological fluids: regulation and functions // *Endocr. Rev.* - 1997. - Vol. 18. - P. 801-831; Butler A.A., Le Roith D. Control of growth by the somatotropic axis: growth hormone and the insulin-like growth factors have related and independent roles // *Annu. Rev. Physiol.* - 2001. - Vol. 63. - P. 141-164].
- 30 Известно, что у рецептора к IGFBP-3 (IGFBP-3R) трансмембранный домен содержит семикратное повторение аминокислоты лейцина (трансмембранная лейциновая молния) которое аналогично к рецепторам эритропоэтина [The Interface between Self-assembling Erythropoietin Receptor Transmembrane Segments Corresponds to a Membrane-spanning Leucine
- 35 Zipper / W. Ruan, V. Becker, U. Klingmüller, D. Langosch // *J. Biol. Chem.* - 2004. - Vol. 279. - P. 3273-3279; A transmembrane leucine zipper is required for activation of the dimeric receptor tyrosine kinase DDR1 / N.A. Noordeen et al. // *J. Biol. Chem.* - 2006. - Vol. 281. - P. 22744-22751]. По-видимому, при определенных условиях IGFBP-3 может связываться не только со своим рецептором, но и с рецептором эритропоэтина, что приводит к его
- 40 блокировке и невозможности связывания эритропоэтина со своим рецептором. Мы предполагаем, что снижение в сыворотке крови глубоководноношенных новорожденных содержания циркулирующего IGFBP-3 обусловлено тем, что он связывается с рецепторами эритропоэтина, что приводит к развитию у этих детей анемии.

Отличительные признаки способа:

- на 3 - 5 сутки жизни определяют содержание инсулиноподобного фактора роста-1 и белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста, и вычисляют
- 45 прогностический индекс D по формуле: $D = 12,93314 - A1 \times 0,00191 - A2 \times 0,11452 - A3 \times 0,02092 + A4 \times 0,086812 - A5 \times 9,57287$ где:

A1 - вес новорожденного, г;

A2 - рост новорожденного, см;

A3 - срок гестации в акушерских неделях;

A4 - содержания инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) нг/мл;

A5 - белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-3), мкг/мл,
12,93314-CONSTANT

при D более 0 прогнозируют раннюю анемию недоношенных в первый месяц жизни, а при D менее 0, судят об отсутствии ранней анемии недоношенных в первый месяц жизни.

Сущность заявляемого способа поясняется следующими примерами:

Пример 1.

Ребенок Б., женского пола, от 4 беременности, 4 родов в срок 31 недели. Мать не обследована. В общем анализе крови при поступлении анемия I степени. Дородовое излитие околоплодных вод. Роды самостоятельные. Продолжительность родов - 5 ч 10 мин, безводный промежуток - 7 ч 20 мин. Потуги - 10 мин. При рождении: вес - 1490 г, рост - 35 см, окружность головы - 26 см, окружность груди - 25 см. Оценка по Апгар 5/6 баллов, по Сильверман - 4 балла. Состояние с рождения тяжелое по дыхательной недостаточности, ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных где проводилась респираторная поддержка методом СРАР 1 сутки 16 часов. На 5 сутки жизни была взята венозная кровь и определены уровни IGFBP-3 и IGF-1, которые составили соответственно 1,18 мкг/мл и 31,5 нг/мл.

Прогностический индекс D составил:

$D=12,93314-1490 \times 0,00191-35 \times 0,11452-31 \times 0,02092+31,5 \times 0,086812-1,18 \times 9,57287=-3,13$, т.е D меньше 0, что указывает на вероятное отсутствие анемии на 1 месяце жизни.

В течение месяца у ребенка проводился контроль содержания гемоглобина и эритроцитов в периферической крови. При рождении содержание гемоглобина было 196 г/л, содержание эритроцитов - $5,9 \times 10^9$; на 3 сутки жизни 186 г/л и $5,5 \times 10^9$, на 6 день жизни 180 г/л и $5,9 \times 10^9$, на 24 день жизни 190 г/л и $5,6 \times 10^9$, на 30 день - 129 г/л и $5,4 \times 10^9$ соответственно. Прогноз по заявляемому способу подтвердился. Клинический диагноз: врожденная пневмония, тяжелая; перинатальное поражение центральной нервной системы, церебральная ишемия II степени, внутрижелудочковое кровоизлияние 1 степени двустороннее, синдром угнетения; неонатальная желтуха: дискинезия желудочно-кишечного тракта. Недоношенность 31 недели, очень низкая масса тела при рождении.

Ребенок выписан домой в возрасте 1 месяца и 14 дней.

Пример 2.

Ребенок Д., мужского пола от 2 беременности, 1 родов в срок 30 недель. Беременность протекала на фоне отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (1 - замершая беременность, хронический аднексит), хронического трахеита, миопии средней степени тяжести. Течение настоящей беременности осложнилось плацентарной недостаточностью, острым респираторным заболеванием в 10 нед, задержкой роста плода, тяжелой преэклампсией. Роды оперативные, осложнены дистрессом плода. Было проведено извлечение плода в целом плодном пузыре. При рождении: вес - 1400 г, рост - 40 см, окружность головы - 31 см, окружность груди - 24 см. Оценка по Апгар 4/6 баллов, Downes-5 баллов. Состояние с рождения тяжелое по дыхательной недостаточности, переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Получал респираторную терапию методом СРАР- 43 ч 30 мин. На 3 сутки жизни была взята венозная кровь: содержание IGFBP-3 составило 0,696 мкг/мл, IGF-1 - 26,9 нг/мл.

Прогностический индекс D составил:

$D=12,93314-1400 \times 0,00191-40 \times 0,11452-30 \times 0,02092+26,9 \times 0,086812-0,696 \times 9,57287=0,72$,

т.е. D больше 0, что указывает на вероятное наличие анемии на 1 месяце жизни.

В течение месяца у ребенка проводился контроль содержания гемоглобина и эритроцитов в периферической крови. При рождении содержание гемоглобина было 192 г/л, содержание эритроцитов - $5,7 \times 10^9$; на 3 сутки жизни 189 г/л и $5,6 \times 10^9$, на 7 день жизни 173 г/л и $5,26 \times 10^9$, на 20 день жизни 139 г/л и $5,60 \times 10^9$, на 30 день жизни 102 г/л и $3,7 \times 10^9$, соответственно. К концу первого месяца жизни содержание гемоглобина было 102 г/л, содержание эритроцитов было $3,7 \times 10^9$. Прогноз по заявленному способу подтвердился.

Клинический диагноз: врожденная пневмония, тяжелая; риск бронхолегочной дисплазии; острый первичный пиелонефрит без нарушения функции почек; перинатальное поражение центральной нервной системы, церебральная ишемия II степени, внутрижелудочковое кровоизлияние 1 степени слева, синдром угнетения; неонатальная желтуха: дискинезия желудочно-кишечного тракта. Анемия легкая гипохромная, смешанного генеза, регенераторная. Недоношенность 30 недель, очень низкая масса тела при рождении. Ребенок выписан домой в возрасте 1 месяца и 19 дней.

Результаты исследования приведены в таблице 1

Таблица №1

Показатель	Количество обследованных
Всего обследовано новорожденных	65
Истинно положительный результат	51
Ложноположительный результат	1
Истинно отрицательный результат	8
Ложноотрицательный результат	5
Точность заявляемого способа	90,8%
Специфичность	88,9%
Чувствительность	91,1%

Преимущества способа:

1. Для выполнения способа требуется небольшое количество сыворотки крови - 35 мкл.

2. Способ прост в осуществлении: необходимо определить в периферической крови только 2 лабораторных показателя.

3. Способ быстр в исполнении (время выполнения 60 мин.).

4. Способ имеет высокую точность - 90,8, чувствительность - 91,1 и специфичность - 88,9%.

5. Способ обеспечивает индивидуальный подход к прогнозированию ранней анемии недоношенных с учетом гестационного возраста, веса и роста ребенка при рождении.

6. Способ позволяет среди глубоконедоношенных новорожденных с массой тела менее 1500 г выделить группу риска по развитию в первый месяц жизни ранней анемии

недоношенных и своевременно проводить профилактические мероприятия, что улучшит показатели здоровья и качества жизни этих детей.

(57) Формула изобретения

Способ прогнозирования развития ранней анемии недоношенных у глубоконедоношенных детей, родившихся с массой тела менее 1500 г, путем определения гестационного возраста, измерения веса и роста при рождении и исследования периферической венозной крови, отличающийся тем, что у таких детей на 3-5 сутки жизни определяют содержание инсулиноподобного фактора роста-1 и белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста, и вычисляют прогностический индекс D по формуле:

$$D=12,93314-A1\times0,00191-A2\times0,11452-A3\times0,02092+A4\times0,086812-A5\times9,57287,$$

где:

A1 - вес новорожденного, г;

A2 - рост новорожденного, см;

A3 - срок гестации в акушерских неделях;

A4 - содержание инсулиноподобного фактора роста - 1 (IGP-1) нг/мл;

A5 - содержание белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-3), мкг/мл;

12,93314 - CONSTANT,

и при D более 0 прогнозируют раннюю анемию недоношенных в первый месяц жизни, а при D менее 0 судят об отсутствии ранней анемии недоношенных.