РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 770 117**(13) **C2**

(51) МПК
G01N 33/68 (2006.01)
G01N 33/543 (2006.01)
A61B 5/145 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G01N 33/68 (2022.02); G01N 33/543 (2022.02); A61B 5/145 (2022.02)

(21)(22) Заявка: **2020131539, 25.09.2020**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.09.2020

Дата регистрации:
14.04.2022

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: **25.09.2020**

(43) Дата публикации заявки: **25.03.2022** Бюл. № 9

(45) Опубликовано: **14.04.2022** Бюл. № 11

Адрес для переписки:
129272, Москва, ул. Трифоновская, 47с1, ООО "НПФ Материа Медика Холдинг", Сапельникову Максиму Дмитриевичу

(72) Автор(ы):
Папышева Ольга Виуленовна (RU),
Морозов Сергей Георгиевич (RU),
Котайш Галина Александровна (RU),
Кайшева Анна Леонидовна (RU),
Маяцкая Татьяна Александровна (RU),
Копылов Артур Тигранович (RU),
Харитонова Любовь Алексеевна (RU),
Богомаз Дмитрий Сергеевич (RU),
Грибова Ивета Евгеньевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Общество с ограниченной ответственностью "БИОФАРМ-ТЕСТ" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2667129 C1, 14.09.2018. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение. Клинические рекомендации (протокол). Москва, 2014; стр.1-18. ALAMOLHODA S.H. et al. Association between C-reactive protein and gestational diabetes: a prospective study. J Obstet Gynaecol. 2020 Apr; 40(3): 349-353.**

(54) СПОСОБ ВЫЯВЛЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ФЕТОПАТИИ ПЛОДА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области клинической диагностики. Предложен способ выявления диабетической фетопатии плода, включающий определение типа сахарного диабета у матери, забор образца крови матери, пробоподготовку образца крови матери с получением аналита, определение значения концентрации по меньшей мере одного маркера диабетической фетопатии плода в аналите, при этом в качестве маркера диабетической фетопатии плода в аналите используют белок, выбранный из группы, состоящей из CEACAM1, и/или CNDP1, и/или CRP, и сравнение полученного значения концентрации маркера диабетической фетопатии плода в аналите с контрольным значением. Изобретение обеспечивает повышение точности анализа в диагностике диабетической фетопатии плода, а также расширение арсенала существующих способов анализа в диагностике диабетической фетопатии плода. 1 з.п. ф-лы, 7 табл., 6 пр.

RU 2770117 C2

RU 2770117 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 770 117**(13) **C2**

(51) Int. Cl.
G01N 33/68 (2006.01)
G01N 33/543 (2006.01)
A61B 5/145 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
G01N 33/68 (2022.02); G01N 33/543 (2022.02); A61B 5/145 (2022.02)

(21)(22) Application: **2020131539, 25.09.2020**

(24) Effective date for property rights:
25.09.2020

Registration date:
14.04.2022

Priority:
(22) Date of filing: **25.09.2020**

(43) Application published: **25.03.2022** Bull. № **9**

(45) Date of publication: **14.04.2022** Bull. № **11**

Mail address:
129272, Moskva, ul. Trifonovskaya, 47s1, OOO "NPF Materia Medika Kholding", Sapelnikovu Maksimu Dmitrievichu

(72) Inventor(s):
Papysheva Olga Viulenovna (RU),
Morozov Sergej Georgievich (RU),
Kotajsh Galina Aleksandrovna (RU),
Kajsheva Anna Leonidovna (RU),
Mayatskaya Tatyana Aleksandrovna (RU),
Kopylov Artur Tigranovich (RU),
Kharitonova Lyubov Alekseevna (RU),
Bogomaz Dmitrij Sergeevich (RU),
Gribova Iveta Evgenevna (RU)

(73) Proprietor(s):
Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennostyu "BIOFARM-TEST" (RU)

(54) METHOD FOR IDENTIFYING DIABETIC FETOPATHY OF THE FETUS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to the field of clinical diagnostics. Proposed is a method for identifying diabetic fetopathy of the fetus, including determining the type of diabetes mellitus in the mother, taking a blood sample of the mother, preparing the blood sample of the mother' resulting in an analyte, determining the value of concentration of at least one marker of diabetic fetopathy of the fetus in the analyte, wherein a protein selected from the group consisting of CEACAM1, and/or CNDP1, and/or CRP is used as a marker of diabetic fetopathy of the fetus in the analyte, and comparing the resulting value of concentration of the marker of diabetic fetopathy of the fetus in the analyte with the reference value.

EFFECT: invention provides an increase in the accuracy of analysis in diagnostics of diabetic fetopathy of the fetus and an expansion of the range of existing methods for analysis in diagnostics of diabetic fetopathy of the fetus.

2 cl, 7 tbl, 6 ex

RU 2770117 C2

RU 2770117 C2

Настоящее изобретение относится к области клинической диагностики, а именно к способам выявления диабетической фетопатии плода.

В соответствии с определением Российской Ассоциации акушеров-гинекологов, диабетическая фетопатия - это заболевание неонатального периода, развивающееся у новорожденных, матери которых страдают сахарным диабетом во время беременности, и характеризующееся системным поражением, метаболическими и эндокринными дисфункциями. По данным ВОЗ за 2017 год, в зависимости от региона проживания и антропометрических данных, от 10% до 25% беременных женщин находятся в группе риска развития гипергликемии в период беременности. Статистика Международной Диабетической Федерации (IDF) за 2017 год [https://www.idf.org/our-activities/care-prevention/gdm] свидетельствует о том, что в мире до 204 миллионов женщин в возрасте от 20 до 79 лет живут с различным типом диабета, при этом до 21.3 миллионов новорожденных детей имеют симптомы гипергликемии, которая в 85.1% случаев была обусловлена гестационным диабетом у матери во время беременности.

Несмотря на достаточно хорошо известную этиологию и патогенез диабетической фетопатии, ее диагностика и предотвращение остаются острой проблемой в настоящее время. В частности, несовершенство методов точной дифференциальной диагностики гипергликемии не позволяют провести своевременное лечение и предотвратить развитие диабетической фетопатии. В настоящее время не существует адекватных биохимических методов диагностики диабетической фетопатии, так же, как и отсутствуют достоверные клинические маркеры, которые позволили бы провести диагностику развития фетопатии у плода.

Из уровня техники известен метод иммуноферментного анализа (ИФА). ИФА является одним из наиболее активно развивающихся направлений химической энзимологии как в нашей стране, так и за рубежом. Это обусловлено тем, что в ИФА уникальная специфичность иммунохимического анализа сочетается с высокой чувствительностью детекции ферментативной метки. В патентной и научной литературе появляется все больше сведений о рекордных пределах обнаружения веществ данным методом (вплоть до 10^{-21} молей в образце). Высокие результаты достигаются благодаря использованию неограниченных возможностей ферментов - биокатализаторов, которые позволяют создавать каскадные системы усиления различных химических сигналов. Высокая стабильность реагентов, простота методов регистрации и многие другие достоинства метода ИФА способствовали его широкому внедрению в различные области медицины, сельское хозяйство, биологическую промышленность, охрану окружающей среды, а также в научные исследования. Применение ИФА в различных областях научной и практической деятельности ставит перед исследователем задачу: освоить основные приемы, необходимые для самостоятельной разработки метода и его эффективного использования [А.М. Егоров, А.П. Осипов, Б.Б. Дзантиев, Е.М. Гаврилова. Теория и практика иммуноферментного анализа. - М.: Издательство "Высшая школа", 1991. - С. 3-42. - ISBN 5-06-000644-1.]. Однако данный метод сам по себе не позволяет осуществлять диагностику диабетической фетопатии, т.к. неясно, какие именно антигены являются маркерами фетопатии плода у беременных.

Ближайшим аналогом заявленного изобретения является способ выявления диабетической фетопатии, представляющий собой динамическое ультразвуковое исследование плода на различных сроках беременности [Гестационный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение. Клинические рекомендации (протокол) // Москва, 2014]. Однако зачастую с использованием данного метода признаки диабетической фетопатии не удается выявить достоверно, несмотря на рекомендации

проводить такого рода исследования в период, начиная с 20-ой недели.

Во втором и третьем триместрах беременности при динамическом ультразвуковом исследовании (УЗИ) можно зарегистрировать так называемый синдром опережающего развития плода, что является следствием развития гиперинсулинемии. В таком случае при УЗИ исследовании основным показателем является увеличение размеров плода с опережением реального срока на 2 недели, многоводие, отечность тканей и диспропорция размеров плода. Признаки диабетической фетопатии при исследовании УЗИ, при котором особое внимание уделяется таким признаком, как кардиопатия, двухконтурность головки, отек и утолщение головки, могут быть показателями к инсулиновой терапии. При диагностике фетопатии также учитываются показатели глюкозы в крови матери, определение инсулина, а также ее предрасположенность к диабету. По этой причине постоянный динамический контроль уровня глюкозы в течение всего периода гестации является основным требованием для контроля риска развития фетопатии в соответствие с рекомендациями ВОЗ от 2016 года. Однако указанный способ выявления диабетической фетопатии не дает достаточно достоверных признаков для диагностирования. Во многих случаях указанный способ не позволяет выявить признаки формирующейся диабетической фетопатии, а значит, и провести эффективную корректирующую компенсаторную терапию. Это приводит к осложнениям развития в постнатальном периоде.

В рамках клинического исследования образцов крови беременных женщин на сроке от 20 до 40 недель, страдающих различными типами сахарного диабета (гестационный сахарный диабет, сахарный диабет 1 и 2 типа), авторами заявленного изобретения были выявлены маркеры, аномальная концентрация которых в образцах коррелирует с высокой вероятностью развития фетопатии плода. Данные маркеры позволяют проводить диагностику на малом объеме биологического материала и выявлять диабетическую фетопатию, что позволяет отслеживать ее течение. Средние значения концентрации белков в образцах крови женщин представлены в таблице 1.

Таблица 1

Идентиф. номер Uniprote	Название гена	Название белка	ГСД	ГСД+Ф	СД2Т	СД2Т+Ф	СД1Т	СД1Т+Ф	Контроль
P02741	CRP	C-reactive protein, mcg/mL	2.07±1.29	5.35±1.57	2.74±0.64	4.20±1.29	5.85±0.93	7.18±1.04	1.98±0.75
P13688	CEACAM1	Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1, ng/dL	290.65±33.65	117.68±14.01	314.67±44.05	83.07±10.85	450.24±27.81	315.24±23.62	513.87±73.19
Q96KN2	CNDP1	Beta-Ala-His dipeptidase, ng/mL	31.54±5.27	48.27±5.13	26.47±3.50	37.43±2.35	8.11±4.05	29.07±0.99	17.3±4.56

ГСД – гестационный сахарный диабет, ГСД+Ф – гестационный сахарный диабет, фетопатия плода; СД1Т – сахарный диабет 1 типа, СД1Т+Ф – сахарный диабет 1 типа, фетопатия плода; СД2Т – сахарный диабет 2 типа, СД2Т+Ф – сахарный диабет 2 типа, фетопатия плода. Контроль – здоровые беременные женщины.

Было установлено, что при различных заболеваниях (диабет первого, второго типа, гестационный сахарный диабет) матери существует корреляция между значениями концентрации в образцах крови указанных в таблице 1 маркеров и риском развития фетопатии плода.

Так, диабетическая фетопатия плода у матери, страдающей сахарным диабетом второго типа или гестационным сахарным диабетом, выявляется при значении концентрации маркера диабетической фетопатии плода CEACAM1 в аналите, полученном из образца крови (далее - аналите) не более 132 нг/дл.

Диабетическая фетопатия плода у матери, страдающей сахарным диабетом первого типа выявляется при значении концентрации маркера диабетической фетопатии плода CEACAM1 в аналите не более 339 нг/дл, при диабете второго типа - при значении концентрации маркера диабетической фетопатии плода CEACAM1 в аналите не более 94 нг/дл, при гестационном сахарном диабете - при значении концентрации маркера диабетической фетопатии плода CEACAM1 в аналите не более 132 нг/дл,

Диабетическая фетопатия плода у матери, страдающей сахарным диабетом первого типа также выявляется при значении концентрации маркера диабетической фетопатии плода CNDP1 в аналите не менее 28 нг/мл, при диабете второго типа - при значении концентрации маркера диабетической фетопатии плода CNDP1 в аналите не менее 35 нг/мл, при гестационном сахарном диабете - при значении концентрации маркера диабетической фетопатии плода CNDP1 в аналите не менее 43 нг/мл,

Диабетическая фетопатия плода у матери, страдающей гестационным сахарным диабетом также выявляется при значении концентрации маркера диабетической фетопатии плода CRP в аналите не менее 4 мкг/мл.

Анализ содержания указанных маркеров позволяет установить индикативные процессы развития инсулиновой резистентности во время беременности, обусловленными нарушением процесса рецептор-опосредованной интернализации инсулина и сопутствующего усиления неокислительного (анаэробного) гликолиза. Полученные данные о взаимосвязанных клеточных процессах позволяют определить пределы нормы концентрации тех или отдельных маркеров или их сочетаний в различных группах исследования и провести дифференциальные уровни их концентрации в группах с диабетической фетопатией.

Таким образом, техническим результатом заявленного изобретения является повышение точности анализа в диагностике диабетической фетопатии плода, а также расширение арсенала существующих способов анализа в диагностике диабетической фетопатии плода.

Технический результат изобретения обеспечивает способ выявления диабетической фетопатии плода у матери, страдающей сахарным диабетом второго типа или гестационным сахарным диабетом, включающий:

- забор образца крови матери;
- пробоподготовку образца крови матери с получением аналита;
- определение значения концентрации маркера диабетической фетопатии плода CEACAM1 в аналите.
- сравнение полученного значения концентрации маркера диабетической фетопатии плода CEACAM1 в аналите с контрольным значением 132 нг/мл, при этом фетопатия плода выявляется при значении концентрации маркера диабетической фетопатии плода CEACAM1 в аналите не более контрольного значения.

Определение концентрации маркера диабетической фетопатии плода CEACAM1 в аналите может осуществляться методами иммуноферментного анализа или любыми другими методами, позволяющими определять концентрацию указанных маркеров в аналите (например, методом хромато масс-спектрометрии). Как вариант, в этих целях могут быть использованы коммерческие ИФА - наборы, известные из уровня техники. Определение концентрации маркера в аналите производится в соответствии с инструкцией к соответствующему набору. Так, для определения концентрации в образце белка CEACAM1 может быть, например, использован коммерческий набор ELISA Kit for Carcinoembryonic Antigen Related Cell Adhesion Molecule 1 (CEACAM1) (http://www.cloud-clone.com/products/SEC977Hu.html).

Другим вариантом реализации заявленного изобретения является способ выявления диабетической фетопатии плода, включающий:

- определение типа сахарного диабета у матери;
- забор образца крови матери;
- пробоподготовку образца крови матери с получением аналита;
- определение значения концентрации по меньшей мере одного маркера диабетической фетопатии плода в аналите, при этом в качестве маркера диабетической фетопатии плода в аналите может быть использован белок CEACAM1 и/или белок CNDP1 и/или белок CRP.
- сравнение полученного значения концентрации маркера диабетической фетопатии плода в аналите с контрольным значением, при этом фетопатия плода при диабете первого типа матери выявляется при значении концентрации маркера диабетической фетопатии плода CEACAM1 в аналите не более контрольного значения 339 нг/дл, при этом фетопатия плода при диабете второго типа матери выявляется при значении концентрации маркера диабетической фетопатии плода CEACAM1 в аналите не более контрольного значения 94 нг/дл, при этом фетопатия плода при гестационном сахарном диабете второго типа матери выявляется при значении концентрации маркера диабетической фетопатии плода CEACAM1 в аналите не более контрольного значения 132 нг/дл, при этом фетопатия плода при диабете первого типа матери выявляется при значении концентрации маркера диабетической фетопатии плода CNDP1 в аналите не менее контрольного значения 28 нг/мл, при этом фетопатия плода при диабете второго типа матери выявляется при значении концентрации маркера диабетической фетопатии плода CNDP1 в аналите не менее контрольного значения 35 нг/мл, при этом фетопатия плода при гестационном сахарном диабете матери выявляется при значении концентрации маркера диабетической фетопатии плода CNDP1 в аналите не менее контрольного значения 43 нг/мл, при этом фетопатия плода при гестационном сахарном диабете матери выявляется при значении концентрации маркера диабетической фетопатии плода CRP в аналите не менее контрольного значения 4 мкг/мл.

Определение концентрации маркеров диабетической фетопатии плода в аналите может осуществляться методами иммуноферментного анализа или любыми другими методами, позволяющими определять концентрацию указанных маркеров в аналите (например, методом хромато масс-спектрометрии). Как вариант, в этих целях могут быть использованы коммерческие ИФА - наборы, известные из уровня техники. Определение концентрации маркера в аналите производится в соответствии с инструкцией к соответствующему набору. Так, для определения концентрации в образце белка CEACAM1 может быть, например, использован коммерческий набор ELISA Kit for Carcinoembryonic Antigen Related Cell Adhesion Molecule 1 (CEACAM 1) (http://www.cloud-clone.com/products/SEC977Hu.html). Для определения концентрации в образце белка CNDP1 может быть, например, использован коммерческий набор Human Carnosine Dipeptidase-1/CNDP1 ELISA (https://www.raybiotech.com/carnosine-dipeptidase-1-elisa/). Для определения концентрации в образце белка CRP может быть, например, использован коммерческий набор Human CRP ELISA Kit (C-Reactive protein) (ab260058) (https://www.abcam.com/human-crp-elisa-kit-c-reactive-protein-ab260058.html) или любые другие наборы, позволяющие осуществлять определение концентрации указанных в таблице 1 маркеров диабетической фетопатии плода.

Как вариант, в качестве образца крови может быть использована плазма или сыворотка венозной крови матери.

Указанный способ позволяет составлять полные и модульные диагностические

панели для проведения мониторингового анализа и подтверждающего анализа в диагностике фетопатии плода.

В случае ранней диагностики и оценки риска развития данной патологии возникает возможность проведения своевременной корректирующей или компенсаторной терапии.

Проведение исследования в формате диагностической панели по предложенным в рамках изобретения маркерам или их сочетаниям также возможно, например, в формате иммуноферментного анализа (ИФА).

Заявленный способ иллюстрируется нижеследующими примерами.

Пример 1.

Пациентка М, 28 лет, первая нормально протекающая беременность. Страдает сахарным диабетом первого типа в течение 2 лет. Находится на комбинированной терапии (короткие + пролонгированные инсулины). На момент постановки на учет по беременности в женской консультации заболевание находится в стадии субкомпенсации: уровень гликемии натощак - 4,4 ммоль\л, через 1 час после еды - 10,0 ммоль\л. В течение беременности пациентка находилась под наблюдением врача-эндокринолога с контролем гликемии и коррекцией проводимой терапии. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) по триместрам: 5,7% - 5,3% - 5,5%, соответственно.

УЗИ плода в 1-ом триместре - без особенностей.

УЗИ на сроке 26 недель - без особенностей.

На сроке 30 недель методом ИФА проведено исследование плазмы крови на наличие маркеров фетопатии в соответствии с заявленным способом. Результаты исследования приведены в таблице 3:

Таблица 3

Идентиф. номер Uniprote	Название маркера	Концентрация маркера в образце
P13688	CEACAM1	303,87 нг/дл
Q96KN2	CNDP1	35,80 нг/мл

Содержание маркера CEACAM1 составляет менее 339 нг/дл. Содержание маркера CNDP1 составляет более 28 нг/мл. В свете того, что пациентка страдает от диабета первого типа, полученные данные свидетельствуют о высоком риске развития фетопатии у плода.

УЗИ на сроке 32 недели - тенденция к крупному плоду, многоводие, признаков фетопатии не выявлено.

УЗИ на сроке 38 недель - крупный плод, предполагаемая масса плода 4100±100 г, многоводие, признаки фетопатии (гепатомегалия, двойной контур головки).

Родоразрешение на сроке 38,5 недель путем операции кесарева сечения. Родилась живая доношенная девочка, вес 4170 г, рост 55 см, баллы по шкале Апгар 8\9, с признаками фетопатии (макросомия, гепатомегалия) и морфофункциональной незрелости.

Таким образом, использование заявленного способа позволяет повысить точность анализа в диагностике диабетической фетопатии плода.

Пример 2.

Пациентка Н, 24 года, первая нормально протекающая беременность. Страдает сахарным диабетом первого типа в течение 8 лет. Постоянно наблюдается

эндокринологом, находится на комбинированной терапии (короткие + пролонгированные инсулины). При постановке на учет по беременности в женской консультации уровень гликемии натощак - 5,0 ммоль\л, через 1 час после еды - 18,0 ммоль\л. В течение беременности пациентка находилась под наблюдением врача-эндокринолога с контролем гликемии и коррекцией проводимой терапии. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) в I, II и III триместрах беременности 8,0% - 7,0% - 7,3%, соответственно.

При УЗ исследованиях на сроке 12-13 недель и 19-20 недель -патологии не выявлено.

При УЗ исследовании на сроке 26 недель - тенденция к крупному плоду, умеренное многоводие, утолщение шейной складки.

На сроке 28 недель методом ИФА проведено исследование плазмы крови на наличие маркера фетопатии (Prothrombin) в соответствии с заявленным способом. Результаты исследования приведены в таблице 4:

Таблица 4

Идентиф. номер Uniprote	Название маркекра	Концентрация маркера в образце, нг/мл
Q96KN2	CNDP1	34,28

Содержание маркера CNDP1 составляет более 28 нг/мл. В свете того, что пациентка страдает от диабета первого типа, полученные данные свидетельствуют о высоком риске развития фетопатии у плода.

УЗИ в 32 недели - тенденция к крупному плоду, макросомия, многоводие, утолщение шейной складки, гепатомегалия.

УЗИ в 36 недель - крупный плод, макросомия, многоводие, утолщение шейной складки, двойной контур головки, гепатомегалия, нарушение маточно-плацентарного кровотока.

Родоразрешение на сроке 38 недель путем операции кесарева сечения, родился живой мальчик, вес 4100 г, рост 51 см, баллы по шкале Апгар 8\9. У ребенка отмечается угнетение рефлексов, неопущение яичек в мошонку. Выявлены признаки фетопатии: макросомия, гепатомегалия, пастозность тканей, лунообразное лицо, короткая шея, короткие нижние конечности, гипертрихоз, морфофункциональная незрелость. При проведении НСГ выявлена повышенная эхогенность перивентрикулярной зоны.

Таким образом, использование заявленного способа позволяет повысить точность анализа в диагностике диабетической фетопатии плода.

Пример 3.

Пациентка К, 28 лет, вторая нормально протекающая беременность. Первая беременность закончилась срочными самопроизвольными родами на сроке 40 недель, ребенок здоров. При первичном обращении в женскую консультацию в сроке 10 недель уровень гликемии натощак 4,9 ммоль/л, в дальнейшем (ПГТТ) пероральный глюкозотолерантный тест не проводился. На сроке 28 недель отмечено повышение уровня гликемии натощак до 6,7 ммоль\л, поставлен диагноз ГСД (исключен диабет первого типа), назначена диетотерапия. На фоне диетотерапии уровень гликемии натощак 5,3 ммоль\л, через 1 час после еды - 7,0 ммоль\л. На сроке 36 недель подключена инсулинотерапия (инсулины пролонгированного действия), уровень гликемии натощак 5,2 ммоль\л, через 1 час после еды - 6,2 ммоль\л.

В течение беременности проводились УЗ исследования на сроках 21 неделя, 29 недель, 36 недель - признаков фетопатии не выявлено.

На сроке 29 недель методом ИФА проведено исследование сыворотки крови на наличие маркеров фетопатии в соответствии с заявленным способом. Результаты исследования приведены в таблице 5:

Таблица 5

Идентиф. номер Uniprote	Название маркера	Концентрация маркера в образце
P13688	CEACAM1	301,17 нг/дл
P02741	CRP	3,18 мкг/мл

Содержание маркера CEACAM1 составляет более 132 нг/дл. Содержание маркера CRP составляет более 4 мг/мл. В свете того, что пациентка не страдает от диабета первого типа (диагноз - ГСД), полученные данные свидетельствуют о низком риске развития фетопатии у плода.

Роды срочные (на 40-41 неделе), самопроизвольные, через естественные родовые пути. Родилась живая доношенная девочка, вес 3150 г, рост 51 см, баллы по шкале Апгар 9\9. Признаков фетопатии не выявлено.

Таким образом, использование заявленного способа позволяет осуществлять анализ в диагностике диабетической фетопатии плода с высокой точностью.

Пример 4

Пациентка С, 29 лет. Вторая нормально протекающая беременность. Первая закончилась искусственным прерыванием беременности на сроке 10-11 недель (неразвивающаяся беременность). Страдает сахарным диабетом 2-го типа в течение 4-х лет. На протяжении этого времени и до срока 24 недель нормальные показатели гликемии поддерживались диетотерапией.

На сроке 24 недели отмечено повышение уровня гликемии натощак до 6.2 ммоль/л, через 1 час после еды - до 8,1 ммоль/л. В связи с декомпенсацией сахарного диабета беременная переведена на инсулинотерапию, которая осуществлялась до конца беременности. На протяжении оставшегося срока беременности уровень гликемии колебался от 4.3 ммоль/л натощак и 5,6 ммольл/л через час после еды до 4,5 ммоль/л и 6,5 ммоль/л соответственно. Гликированный гемоглобин (HbA1c) варьировался в пределах 4,7-5,2%. При УЗИ исследованиях на сроках 19-20 нед, 26-27 нед, 32 нед и 36-37 недель - признаков фетопатии выявлено не было.

На сроке 28 недель методом ИФА проведено исследование сыворотки крови на наличие маркеров фетопатии в соответствии с заявленным способом. Результаты исследования приведены в таблице 6:

Таблица 6

Идентиф. номер Uniprote	Название маркера	Концентрация маркера в образце
P13688	CEACAM1	327,04 нг/дл
Q96KN2	CNDP1	24,95 нг/мл

Содержание маркера CEACAM1 составляет более 94 нг/дл. Содержание маркера CNDP1 составляет менее 35 нг/мл. В свете того, что пациентка страдает от диабета второго типа, полученные данные свидетельствуют о низком риске развития фетопатии у плода.

Беременность закончилась срочными самопроизвольными родами. Родился живой доношенный мальчик весом 3540 г, ростом 53 см. С оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Признаков фетопатии не выявлено.

Таким образом, использование заявленного способа позволяет осуществлять анализ в диагностике диабетической фетопатии плода с высокой точностью.

Пример 5

Пациентка Т, 31 год. Третья нормально протекающая беременность. Первые закончилась искусственным прерыванием беременности на сроке 10-12 недель (медицинские аборты). Страдает сахарным диабетом 2-го типа в течение 5 лет. На протяжении этого времени и до срока 26 недель нормальные показатели гликемии поддерживались диетотерапией.

В 26 недель отмечено повышение уровня гликемии натощак до 6,4 ммоль/л, через 1 час после еды - до 8,6 ммоль/л. В связи с декомпенсацией СД беременная переведена на инсулинотерапию, которая осуществлялась до конца беременности. На протяжении оставшегося срока беременности уровень гликемии колебался от 4,4 ммоль/л натощак и 5,9 ммольл/л через час после еды до 4,5 ммоль/л и 6,7 ммоль/л соответственно. При УЗИ исследованиях на сроках 19-20 нед, 26-27 нед признаков фетопатии выявлено не было. В сроке 32 нед по данным УЗИ отмечалось незначительное многоводие. В сроке 36-37 нед при УЗ исследовании выявлено многоводие, тенденция к крупному плоду.

На сроке 26 недель методом ИФА проведено исследование плазмы крови на наличие маркеров фетопатии в соответствии с заявленным способом. Результаты исследования приведены в таблице 7:

Таблица 7

Идентиф. номер Uniprote	Название маркера	Концентрация маркера в образце
P13688	CEACAM1	89,34 нг/дл

Содержание маркера CEACAM1 составляет менее 94 нг/дл. В свете того, что пациентка страдает от диабета второго типа, полученные данные свидетельствуют о высоком риске развития фетопатии у плода.

Родоразрешение проведено на сроке 38 недель путем операции кесарева сечения, родилась живая доношенная девочка, вес 4200 г, рост 51 см, с оценкой по шкале Апгар

7/7 баллов. Выявлены признаки фетопатии: макросомия, гепатомегалия, пастозность тканей, морфофункциональная незрелость.

Таким образом, использование заявленного способа позволяет повысить точность анализа в диагностике диабетической фетопатии плода.

Пример 6

В рамках оценки точности анализа в диагностике диабетической фетопатии плода с использованием заявленного способа были проведены сравнительное исследование 25 женщин с различными диагнозами (сахарный диабет 1, 2 типа, гестационный сахарный диабет) заявленным способом в различных вариантах, а также методом УЗИ в качестве контроля. Результаты исследования приведены в таблице 8.

Таблица 8

Номер пациента	Диагноз пациента	Срок исследования, нед.	Результат УЗИ	Маркер	Результат	Итоговый диагноз (по признакам плода)
1	Д1	26	+	CNDP1	+	+
2	ГСД	28	-	CRP CNDP1	-	-
3	Д1	27	-	CEACAM1	+	+
4	ГСД	26	-	CRP	-	-
5	Д2	27	-	CNDP1	+	+
6	Д1	28	+	CEACAM1	+	+
7	Д2	26	-	CNDP1	-	-
8	Д2	27	+	CEACAM1 CNDP1	+	+
9	ГСД	27	-	CRP CEACAM1	-	+
10	Д1	26	-	CNDP1	+	+
11	Д2	27	-	CEACAM1	-	-
12	ГСД	26	-	CNDP1	-	-
13	Д1	26	+	CNDP1	+	+
14	Д1	27	-	CEACAM1	-	-
15	Д2	28	-	CEACAM1 CNDP1	+	+
Точность методики			66,7%	93%		100

Д1 – сахарный диабет первого типа; Д2 – сахарный диабет второго типа; ГСД – гестационный сахарный диабет; «+» – положительный результат исследования; «-» – отрицательный результат исследования.

По результатам оценки точности анализа в диагностике диабетической фетопатии плода с использованием заявленного способа было установлено повышение точности по сравнению с контрольным методом на 26,3%. Таким образом, использование заявленного способа позволяет повысить точность анализа в диагностике диабетической фетопатии плода.

(57) Формула изобретения

1. Способ выявления диабетической фетопатии плода, включающий:

- определение типа сахарного диабета у матери;
- забор образца крови матери;
- пробоподготовку образца крови матери с получением аналита;
- определение значения концентрации по меньшей мере одного маркера диабетической фетопатии плода в аналите, при этом в качестве маркера диабетической фетопатии плода в аналите используют белок, выбранный из группы, состоящей из CEACAM1, и/или CNDP1, и/или CRP;
- сравнение полученного значения концентрации маркера диабетической фетопатии плода в аналите с контрольным значением, при этом фетопатия плода при диабете первого типа матери выявляется при значении концентрации маркера диабетической фетопатии плода CEACAM1 в аналите не более контрольного значения 339 нг/дл, при этом фетопатия плода при диабете второго типа матери выявляется при значении концентрации маркера диабетической фетопатии плода CEACAM1 в аналите не более контрольного значения 94 нг/дл, при этом фетопатия плода при гестационном сахарном диабете матери выявляется при значении концентрации маркера диабетической фетопатии плода CEACAM1 в аналите не более контрольного значения 132 нг/дл, при этом фетопатия плода при диабете первого типа матери выявляется при значении концентрации маркера диабетической фетопатии плода CNDP1 в аналите не менее контрольного значения 28 нг/мл, при этом фетопатия плода при диабете второго типа матери выявляется при значении концентрации маркера диабетической фетопатии плода CNDP1 в аналите не менее контрольного значения 35 нг/мл, при этом фетопатия плода при гестационном сахарном диабете матери выявляется при значении концентрации маркера диабетической фетопатии плода CNDP1 в аналите не менее контрольного значения 43 нг/мл, при этом фетопатия плода при гестационном сахарном диабете матери выявляется при значении концентрации маркера диабетической фетопатии плода CRP в аналите не менее контрольного значения 4 мкг/мл.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что определение концентрации маркера диабетической фетопатии плода в аналите проводится методом иммуноферментного анализа.